Aus der Universitäts-Frauenklinik Würzburg
(Direktor: Prof. Dr. C. J. Gauß).

Ergebnisse der Hormontherapie der sekundären Amenorrhoe

(Würzburger Universitäts-Frauenklinik 1933—1936)

Inaugural-Dissertation

verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Carl Christel Keller
Medizinalpraktikant
aus Würzburg

1938

Paul Scheiner, Buchdruckerei und Verlagsanstalt, Würzburg.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Berichterstatter: Professor Dr. Gauß.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Uebersicht

Einleitung

Die Physiologie des weiblichen Mensualzyklus

Das Follikelhormon

Das Corpus-luteum-Hormon

Die Bedeutung der Hypophyse im weiblichen Genitalzyklus

Anwendung der Sexualhormone in der Therapie

Die Hormonbehandlung der sekundären Amenorrhoe an der Würzburger Universitäts-Frauenklinik

Zusammenfassung

Schrifttum

Vorliegende Arbeit soll über die Erfahrungen mit der Hormonbehandlung der sekundären Amenorrhoe an der Universitäts-Frauenklinik Würzburg berichten. Da es nun 5 Jahre her ist, daß Versuche mit dieser Therapie in einer neuen Form an dieser Klinik durchgeführt werden, ist es möglich, vor allem die Dauererfolge, die ja letztlich das erstrebenswerte Ziel jeden therapeutischen Handelns sein sollen, an Patientinnen, die mehrere Jahre unter Beobachtung standen, aufzuzeigen.

Hormone sind jene organischen Verbindungen, die in bestimmten innersekretorischen Drüsen dauernd oder periodisch gebildet werden, dann teils in bereits wirksamer Form, teils als Vorstufen in das Blut gelangen und auf diesem Wege eine ganz spezifische Botenfunktion ausüben, um die normale Tätigkeit der Organe sowie das harmonische Zusammenspiel der spezifischen Organfunktionen zu garantieren. Das systematische Zusammenarbeiten aller Hormone kommt dadurch zustande, daß alle innersekretorischen Drüsen gegenseitig und von übergeordneten Stellen aus teils auf nervösem, teils auf hormonalem Wege gesteuert werden. Die nervöse Steuerung erfolgt im allgemeinen über den Sympathikus, das übergeordnete hormonale Zentrum für alle endokrinen Drüsen ist die Hypophyse, die ihrerseits wieder dem Zwischenhirn untergeordnet ist.

Wir kennen heute schon eine ganze Reihe von Hormonen und haben zum Teil genauen Einblick in ihre Wirkungsweise und ihr gegenseitiges Zusammenarbeiten. Auf Grund dieser Erkenntnisse versuchte man eine Hormonbehandlung, das heißt Verabreichung der spezifisch wirksamen Produkte der endokrinen Drüsen zu Heilzwecken, in allen den Fällen durchzuführen, bei denen es galt

1. fehlende oder in zu geringem Umfange gebildete Hormone zu ersetzen,
2. im Uebermaß gebildete Hormone in ihrer Wirkung zu hemmen und
3. durch einen Reiz auf die mangelhaft Hormon bildende Drüse, diese zu höherer Leistung anzuregen.

Wie wir später im einzelnen sehen werden, steht der ganze Genitalapparat der Frau unter hormonaler Steuerung, also besteht auch hier die Möglichkeit einer Hormonbehandlung.

Um eine solche hormonale Behandlung praktisch durchführen zu können, ist eine genaue Kenntnis des normalen Ablaufs des Mensualzyklus, der Biologie der Sexualhormone sowie deren Anwendung, auch nach der quantitativen Seite hin, unerläßlich.

Die Physiologie des weiblichen Mensualzyklus.

Die weibliche Keimdrüse besitzt folgende Hauptaufgaben, die für unsere Betrachtung in Frage kommen:

1. die Eireifung,
2. die Entwicklung und Erhaltung des Geschlechtsapparates und außerdem die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale.

Daneben beteiligt sie sich an der Regelung des Stoffwechsels, da sie mit den übrigen, im wesentlichen den Stoffwechsel regulierenden Drüsen mit innerer Sekretion in enger Beziehung steht.

Die Eireifung ist ein periodischer Vorgang, der die Geschlechtsreife der Frau dokumentiert, denn in vierwöchigem Abstand kommt es dabei zum Follikelsprung, der Ovulation, wobei jedesmal ein reifes Ei vom Ovarium freigegeben wird und befruchtet werden kann. Da zur Ovulation also das Heranreifen eines Follikels Voraussetzung ist, beeinflussen natürlich alle die Faktoren, die die Follikelreifung bestimmen, infolgedessen ebenso den Ovulationsvorgang. Die eigentliche Ursache des Follikelsprunges sieht aber *Clauberg* aller Wahrscheinlichkeit nach in einer Steigerung des intrafollikulären Druckes und einer allmählichen mechanischen Ueberdehnung der Ovarialrinde im Bereich des Follikels, die vielleicht durch die starke hyperaemisierende Wirkung des Follikelhormons auf den Gefäßapparat des ganzen weiblichen Genitale und damit auch der Ovarialgefäße bedingt ist. Da diese periodische Eireifung äußerlich nicht sichtbar ist, wir dagegen für die Geschlechtsreife der Frau einen Anhalt in dem Auftreten der Menstruationsblutung haben, galt es zunächst die zeitlichen Beziehungen der Ovulation zur Menstruation aufzudecken.

Fränkel untersuchte die Ovarien nach Leibschnitten von 80 gegeschlechtsgesunden Frauen und fand im Mittel den 15. bis 16. Tag nach Einsetzen der letzten Regel als Ovulationstermin. Den gleichen Zeitpunkt fand Schröder bei seinen mikroskopischen Untersuchungen operativ entfernter also erkrankter Eierstöcke. Er verglich die histologischen Bilder von Corpus-luteum und Endometrium und schloß aus diesen, „daß bei vierwöchentlich regelmäßiger Wiederkehr der Menstruation die Ovulation auf den 14. bis 16. Tag anzusetzen ist.“ Auch Seitz und Wintz kamen bei ihren Kastrationsversuchen mit Röntgenstrahlen zu dem gleichen Ergebnis.

Bei diesen histologischen Untersuchungen ließen sich beim Ablauf des Zyklus in den Eierstöcken und am Endometrium des Uterus verschiedene Phasen unterscheiden, die seit den Forschungen von *Hitschmann-Adler, Robert Meyer, Robert Schröder* und anderen Allgemeingut der Gynaekologie geworden sind:

1. Die Proliferationsphase vom 1. bis 14. Tag des Zyklus: Im Eierstock reift ein Follikel heran bis zur Sprungfertigkeit. Gleichzeitig deckt sich im Uterus die bei der Regelblutung entstandene Wunde, die regenerierende Schleimhaut baut eine mächtig proliferierende Schicht, die sogenannte Funktionalis, auf.
2. Die Sekretionsphase vom 14. bis 28. Tag des Zyklus: Nach dem Follikelsprung wandelt sich die zurückgebliebene Wand des Follikels zum sogenannten Corpus-luteum um. Das Wachstum weiterer Follikel bleibt aus. Gleichzeitig beobachtet man in der funktionierenden Schicht des Endometriums eine Hypertrophie sämtlicher Zellelemente mit Ansammlung bzw. Speicherung von Glykogen. Die Drüsenschläuche sind stark geschlängelt und beginnen Sekret zu produzieren. Aus der proliferierenden Schleimhaut ist eine prägravide bzw. prämenstruelle Schleimhaut geworden, die fähig ist, einem befruchteten Ei als Eibett zu dienen. Kommt es nicht zur Befruchtung, so schließt sich an diese zweite Phase die Nekrose des im Sekretionszustand befindlichen Endometriums an, es zerfällt und wird vom Uterus ausgestoßen. Dabei kommt es zu Blutungen aus den jetzt offenliegenden Gefäßen der Basalschicht des Endometriums, wir erleben den Vorgang der Menstruation, die jeweils das Ende eines abgelaufenen Genitalzyklus darstellt.

Damit kannte man einerseits die anatomischen und histologischen Veränderungen, die sich während des Genitalzyklus abspielen. Andererseits sah man die engen Beziehungen, die zwischen dem Eierstock und diesen Vorgängen im Uterus bestehen. Es lag also die Annahme nahe, daß der Zyklusablauf hormonal vom Eierstock aus gesteuert wird. Um diesen innersekretorischen Einfluß des Ovars auf das Genitale zu erforschen, mußte man immer wieder auf diese Beziehungen zurückgreifen. Da eine Drüse mit innerer Sekretion nur dann als erforscht angesehen werden kann, wenn es gelingt, ihre einzelnen Funktionen und Wirkungen auf ihre Erfolgsorgane im Experiment zu ersetzen, so bedeutete das also für das Ovarium, daß es durch Zufuhr seiner, als Hormone angesehenen Stoffe, gelingen muß,

1. den Genitalschlauch, besonders die Uterusmuskulatur zum Wachsen zu bringen und

2. in diesem gewachsenen Genitalschlauch den Mensualzyklus zu erzeugen, das heißt im einzelnen:

a) die Uterusschleimhaut zum Wachsen also zur Proliferation zu bringen und

b) diese proliferierte Uterusschleimhaut in den Zustand überzuführen, der für die Aufnahme des Eies erforderlich ist, das heißt, die Sekretionsphase auszulösen.

Die ersten grundlegenden Forschungen auf der Suche nach dem „genitalwirksamen" Stoff stellten Iscovesco, Fellner und Hermann in den Jahren 1910 bis 1915 an. Sie prüften die Wirksamkeit von Extrakten aus Ovarien, Placenta und Corpora-lutea von Menschen und Tieren auf das Genitale von infantilen Kaninchen. Am Uterus dieser Tiere fanden sie nach Injektion derartiger Extrakte eine Hyperaemie, Drüsenvermehrung und stärkeres Wachstum der Muskulatur, in den Ovarien reifende oder reife Follikel. Lindemann beobachtete außer diesem wachstums- und entwicklungsfördernden Einfluß auf das Genitalsystem an der Brustdrüse virgineller Meerschweinchen elektive Hyperaemie und geringes Wachstum, aber keine Kolostrumsekretion.

Nach unseren heutigen Kenntnissen hat es sich bei diesen Extrakten um den Effekt mehrerer Wirkstoffe gleichzeitig gehandelt, denn wir können heute die innere Sekretion der Ovarien als erforscht im obigen Sinne ansehen, da wir jetzt die zwei Hormone kennen, mit denen wir die zyklische und übrige Funktion des Ovars in ihrem Einfluß auf den Genitalschlauch völlig ersetzen können und von denen jedes bei einem derartigen Aufbau des Genitales seine ganz besondere, nur ihm eigene Wirkung ausübt. Ob es daneben noch ein weiteres oder weitere Hormone gibt, ist sehr fraglich und wenn es der Fall wäre, so sind diese Stoffe sicher ganz anderer Natur und wirken nicht auf den Genitalschlauch.

Das eine dieser beiden Hormone ist das Follikelhormon, das bis vor wenigen Jahren noch für das einzige Ovarialhormon gehalten wurde. Das andere ist das Corpus-luteum-Hormon, dessen Erforschung jüngeren Datums ist.

Das Follikelhormon.

Amerikanische und deutsche Forscher (*Stockard* und *Papanicolaou* (1917), *Long* und *Evans* (1922), *Allen* und *Doisy* (1923), *Aschheim*, *Zondek* und andere) haben überzeugend gezeigt, daß die von ihnen beobachteten zyklischen Veränderungen im Vaginalsekret der Nagetiere durch ein Hormon hervorgerufen werden, welches im Ovarium und zwar nicht nur in den reifen Follikeln, sondern in der Gesamtheit des Follikelgewebes überhaupt gebildet wird. Es ist das Hormon, das außerdem die Proliferationsphase

des Endometriums hervorruft und nach seinem Ursprung Follikelhormon genannt wurde.

Die Angriffspunkte des Follikelhormons sind:

1. die gesamte Genitalschleimhaut, sowohl die des Uterus, als auch die der Tube und der Vagina. An allen diesen wurde seine Wirkung histologisch nachgewiesen. Als Versuchstier galt die infantile oder kastrierte Maus, in deren Scheide es zur Ausbildung des Schollenstadiums kommt, aber ebenso kann man die Veränderungen des Genitalschlauches auch an anderen Tieren und am Menschen durch Zufuhr des Hormons hervorrufen. Im Uterus wird unter dem Einfluß des Follikelhormons das Endometrium im Sinne der Proliferationsphase umgebildet, jedoch bewirkt es hier nie eine Sekretion, im Gegenteil: führt man nämlich Follikelhormon dauernd zu, so verharrt die Schleimhaut in der Proliferation und es entstehen Bilder, die man durchaus der zystisch-glandulären Hyperplasie des Endometriums gleichsetzen muß (*Tietze* und andere). An den Tuben ruft das Follikelhormon besonders hochgradig und rasch eintretende proliferative Erscheinungen hervor *(Clauberg)*, die durch die neuesten Versuche von *Caffier* — der genitalgesunden Frauen, bei denen die Eileiter entfernt werden sollten, in der follikulären Phase zusätzlich Follikelhormon injizierte, darnach operierte und die Tuben histologisch und im Explantationsverfahren untersuchte — noch dahingehend ergänzt wurden, daß die aufgewendeten Follikelhormongaben auch funktionell die Vitalität der Tubenschleimhaut erhöhen. Schließlich steht auch der Selbstreinigungsmechanismus der Scheide, der von dem Glykogengehalt der Scheidenwand abhängig ist, unter dem Einfluß des Follikelhormons.
2. die Uterusmuskulatur, die zum Wachsen gebracht wird, bis zur vollen Funktionstüchtigkeit *(Clauberg)*. Das Follikelhormon ist somit ein typisches Wachstums- und Proliferationshormon, dessen Wirkung besonders anschaulich an zu kleinen, infantilen oder durch Kastration geschrumpften Uteri ist, bei denen es zu deutlichem Wachstum kommt, dem bei Absetzen der Hormonzufuhr eine erneute Schrumpfung folgt *(Kaufmann)*. Auch an der Tubenmuskulatur zeigen sich ähnliche Veränderungen.
3. die Milchdrüsen, die zum Wachstum bis zur völligen Funktionsreife gebracht werden *(Laqueur, Neumann, Fauvet, Anselmino, Herold, Hoffmann, Effkemann* und andere).

Durch die Untersuchungen von *Aschheim* und *Zondek, Siebke* und *Runge* wissen wir, daß dieses „Brunsthormon" außer im Ge-

webe und in der Flüssigkeit der Ovarialfollikel in gewaltigen Mengen in der Schwangerschaft, allerdings in abgewandelter Form, vorkommt und über den Blutweg aus der Placenta im Stuhl und Urin erscheint. Dann findet es sich im Harn trächtiger Tiere, besonders der Equiden und im Harn von Hengsten. Aus den Arbeiten von *Loewe,* sowie von *Dohrn* wissen wir, daß sich Follikelhormon auch in Pflanzen, ja sogar in mineralisierten Resten fossiler Lebewesen, z. B. in Torf, Braunkohle, Steinkohle und Erdöl findet (*Aschheim* und *Hohlweg,* 1933). Von der pharmazeutischen Industrie wurde es vorwiegend aus dem Harn schwangerer Frauen und trächtiger Stuten gewonnen.

Das Follikelhormon ist löslich in Lipoidlösungsmitteln und Oelen, weniger dagegen in Wasser und weitgehend widerstandsfähig gegen Säure, Basen, Fermente oder Hitze.

Die Dosierung erfolgte nach Mäuseeinheiten (ME). Eine ME ist die geringste Menge Follikelhormon, die nach 6 Injektionen innerhalb 48 Stunden bei der kastrierten, weiblichen, weißen Maus von 18 bis 20 Gramm Lebendgewicht nach 80 Stunden reines Schollenstadium im Scheidenabstrich erzielt. Im Jahre 1932 wurde durch eine internationale Kommission die ME genau einheitlich und als Gewichtsmenge der Ketohydroxydform des Hormons in reinem kristallinischen Zustand festgelegt und als „internationale Einheit" bezeichnet, die etwa fünfmal kleiner ist, als die nach dem in Deutschland üblichen biologischem Verfahren ermittelte ME.

Die Darstellung des Follikelhormons in kristallinisch reiner Form gelang in Deutschland 1930 zuerst *Butenandt.* Fast gleichzeitig, aber unabhängig von ihm, gewann *Doisy* in Amerika aus der Follikelflüssigkeit ein kristallisiertes Hormon mit einer Wirksamkeit von etwa 8 Millionen ME pro Gramm. Später gelang *Laqueur, Marrian* und anderen die Isolierung einer dem Follikelhormon sehr nahestehenden, sauerstoffreicheren Verbindung, welche als Hydrat des von Butenandt gefundenen Kristallisats zu betrachten ist. Chemisch ist letzteres ein Ketohydroxydoestrin oder Oestron von der Formel $C_{18}H_{22}O_2$. Durch die Hydrierung desselben zum sogenannten Dihydrofollikelhormon oder Oestradiol konnte seine Wirksamkeit um das Fünffache gesteigert werden. Weiter führte die Veresterung des Follikelhormons mit Benzoesäure zu einer wesentlich längeren Wirkungsdauer, sodaß wir heute als für die Therapie wirksamste Form des Follikelhormons das Oestradiol-benzoat, das von der Schering-A.-G., Berlin, als Progynon B oleosum in den Handel gebracht wird, verwenden. Dieses berechnet man nur nach mg, wobei 1 mg gleich 10 000 int. Benzoat-Einheiten entspricht und die kleinste Dosis darstellt, die wir therapeutisch verabreichen.

Als in den Jahren 1913 und 1915 *Fellner* und *Hermann* ihre Versuche mit den Extrakten aus Ovarialgewebe, tierischen Corpora-lutea und Placenta ausführten, zeigten die damals veröffentlichten histologischen Bilder eine in voller Sekretion befindliche Uterusschleimhaut. Es mußte also in diesen Extrakten außer dem Follikelhormon noch ein Stoff enthalten sein, der die Umwandlung der Proliferationsschleimhaut ganz oder zum Teil bewirkte.

Da man nun am normalen Tier nur bei Vorhandensein eines Corpus-luteum das Auftreten der Sekretionsphase beobachtete, schloß man daraus, daß dieses zweite Hormon im Corpus-luteum gesucht werden müsse.

Auf der Suche nach diesem Hormon wurden die verschiedensten Versuche angestellt.

Fränkel sah bei Kaninchen, denen er die Ovarien und damit auch die Corpora-lutea exstirpierte, darnach regelmäßig Abort auftreten. 1929 fanden Corner und Allen, daß mindestens zwei Corpora-lutea in den Ovarien belassen werden müssen wenn kein Abort eintreten soll und es gelang ihnen auch die Gravidität nach Kastration durch Zugabe von Extrakten aus Corpora-lutea zu erhalten. Den gleichen einwandfreien Beweis erbrachte dann 1930 Clauberg, der reifen, aber noch nicht befruchteten Kaninchen — später auch Mäusen — die Ovarien und damit also auch die Corpora-lutea exstirpierte, anschließend den Corpus-luteum-Extrakt injizierte und daraufhin eine Umwandlung der zur Zeit der Kastration nur proliferativ aufgebauten Uterusschleimhaut erhielt. Damit war der Beweis für die Existenz eines zweiten Ovarialhormons, des Corpus-luteum-Hormons erbracht.

Die Funktion des Corpus-luteum: Nach *Fränkel* und *Born* „muß das Corpus-luteum verum graviditatis nach seinem Bau und Entwicklungsgang eine Drüse mit innerer Sekretion sein, ausgestattet mit der Funktion, die Ansiedelung und Entwicklung des befruchteten Eies im Uterus zu veranlassen". Wir sprechen jetzt von der Sekretionsphase des Endometriums: das Corpus-luteum-Hormon bringt die inzwischen unter dem Einfluß des Follikelhormons herangewachsene Uterusschleimhaut zur Funktion, das heißt die Drüsen beginnen Sekret zu bilden und das Stroma der Schleimhaut wandelt sich in Richtung der späteren Decidua um, um dann vor allem unter dem hormonalen Einfluß des nach der Befruchtung des Eies sich weiter entwickelnden Corpus-luteum zur regelrechten funktionstüchtigen Decidua ausgebaut zu werden. Hat der gelbe Körper dem befruchteten Ei die Einpflanzung und so sein weiteres Dasein ermöglicht, so bewirkt umgekehrt das wachsende Ei beim Menschen eine Verlängerung der Blütezeit des Corpus-luteum-graviditatis solange, bis es von der Placenta abgelöst wird. Nach *Beard* soll auch das Ausbleiben der Ovulation eine weitere Funktion des Corpus-luteum-graviditatis sein.

Tritt aber keine Schwangerschaft auf, sondern kommt es zur menstruellen Blutung, so muß das histologische Bild des Endometriums, wenn das Corpus-luteum aufgeblüht ist, das gleiche sein, da ja die prägravide bzw. die prämenstruelle Umwandlung der Gebärmutterschleimhaut durch die Tätigkeit des gelben Körpers bedingt wird, ohne Rücksicht darauf, ob das Ei befruchtet wird oder nicht. Geht die Eizelle unbefruchtet zugrunde, so stirbt auch das Corpus-luteum ab. Damit fällt der Erhalter der Sekretionsschleimhaut, das Corpus-luteum-Hormon weg und es kommt zur Menstruation, das heißt, das provisorische Eibett bricht zusammen, ehe es seine vollendete Differenzierung zur Decidua erreicht hat und die abgestoßenen Schleimhautreste werden mit dem Blut, das sich aus den angerissenen Gefäßen ergießt, aus dem Uterus herausgeschwemmt. Der Follikelsprung und die Menstruation stehen also in festen zeitlichen Beziehungen, denn 12 bis 13 Tage nach der Ovulation folgt die Blutung, nachdem inzwischen das Corpus-luteum den vorläufigen Höhepunkt seiner Entwicklung erreicht und die Prädeciduabildung veranlaßt hat.

Nach den heutigen Untersuchungsergebnissen kommt das Corpus-luteum-Hormon außer in den Gelbkörpern *(Clauberg)* auch noch in der Placenta *(Marker, Kamm, Mc Grew* und *Ehrhardt)* und in geringen Mengen im Neugeborenenharn vor. Seine Darstellung war äußerst schwierig, da hierzu eine große Menge von Corpora lutea nötig ist, die dazu noch völlig frisch sein müssen. Nur um 1 g Corpus-luteum-Hormon zu erhalten, waren mehr als 50 000 Schweineovarien notwendig. Heute aber wird es, Progesteron genannt, seit 1934 synthetisch aus Stigmasterin nach Angaben von *Butenandt* und *Westphal* dargestellt und von der Firma Schering-A.-G. als Proluton in den Handel gebracht.

Chemisch ist es ein Diketon von der Formel $C_{21}H_{30}O_2$, also mit dem Follikelhormon nahe verwandt. Es ist wie dieses löslich in Oel und Lipoiden, aber kaum in Wasser. Gegen Alkalien ist es, im Gegensatz dazu, sehr empfindlich *(Allen)*, dagegen stabil gegenüber Säuren und Hitze. Durch die Pankreasfermente wird es leicht zerstört. Es ist deshalb auch bei oraler Gabe unwirksam *(Engelhardt)*.

Als Testtier haben sich Maus und Ratte als ungeeignet erwiesen *(Clauberg* und *Allen)*, dagegen kann das Corpus-luteum-Hormon nach *Corner* und *Allen* an geschlechtsreifen, in der Brunst kastrierten und unmittelbar anschließend zur Testierung verwendeten Kaninchen geeicht werden. In Deutschland wird es jedoch fast ausschließlich nach *Clauberg* am infantilen mit einer bestimmten Menge Follikelhormon vorbehandelten weiblichen Kaninchen von etwa 600 g Gewicht testiert.

Eine Kaninchen-Einheit ist die kleinste Menge von Corpus-luteum-Hormon, die die vollständige drüsige Umwandlung der vorher zur Proliferation gebrachten Kaninchenuterusschleimhaut erzielt *(Clauberg)*.

Heute verwenden wir das synthetisch dargestellte Progesteron, das experimentell und klinisch *(Kaufmann)* dieselbe Wirksamkeit hat wie das aus den Ovarien gewonnene Corpus-luteum-Hormon, wobei ein mg (= *1* int. Einheit) vier klin. Einheiten entspricht. (*Kaufmann* nannte die zum Aufbau der Sekretionsphase nötige Bedarfsdosis 100 klin. Einheiten.)

Die Bedeutung der Hypophyse im weiblichen Genitalzyklus.

Im Jahre 1921 fanden *Long* und *Evans*, daß tägliche intraperitoneale Injektionen von Hypophysenvorderlappen-(HVL-) Extrakten bei Ratten zur völligen Unterdrückung der Brunst und zur Umwandlung der Follikel in Corpora-lutea atretica führten. 1926 zeigten *Zondeck* und *Aschheim*, daß man durch Einpflanzung kleiner Stückchen von HVL der Kuh bei 6 bis 8 g schweren infantilen weiblichen Mäusen nach etwa 100 Stunden eine deutliche Follikelreifung, Follikelsprung und Corpus-luteumbildung auslösen kann. Die gleiche Wirkung hat der Schwangerenharn, worauf ja die hormonale Schwangerschaftsdiagnose beruht, die jetzt in den Kliniken der ganzen Welt Eingang gefunden und ihre überragende Treffsicherheit von fast 99 Prozent erwiesen hat.

Unabhängig von Aschheim und Zondek konnte Smith 1927 bei hypophysektomierten Ratten, deren Geschlechtsorgane durch den Eingriff atrophiert waren, mit intraperitonealen Injektionen von Extrakten aus Ochsenhypophysen das Eintreten einer Brunst hervorrufen, während bei kastrierten Tieren die Implantation von HVL ohne diese Wirkung blieb. Aschner und Cushing fanden, daß nach Totalexstirpation des HVL oder der ganzen Hypophyse trächtige Hündinnen nach 3 Tagen abortierten und bei geschlechtsreifen Tieren die Tätigkeit der Ovarien völlig aufhört. Diese Versuche wurden von Biedl, Evans, Steinach und anderen mit dem gleichen Ergebnis nachgeprüft.

Alle diese Versuche brachten die Autoren zu der Annahme, daß im HVL-Gewebe ein Stoff enthalten sein muß, der eine ganz spezifische Wirkung auf das Ovar besitzt, dort Follikelreifung, Follikelsprung und Corpus-luteum-bildung hervorruft, wodurch dann sekundär durch Abgabe der betreffenden Hormone des Ovars der gesamte Genitalschlauch beeinflußt wird. Diese Wirkung kommt, wie die Versuche an kastrierten Tieren zeigten, also nur auf dem Umweg über das Ovar zustande und da umgekehrt ohne die Hypophyse die ganzen Vorgänge im Ovar und damit die Ver-

änderungen des Genitalschlauches nicht auftreten, sprachen *Aschheim* und Zondek vom gonadotropen Hormon des HVL als dem „übergeordneten Sexualhormon" und *Zondek* nannte deshalb den HVL den „Motor der Sexualfunktion".

Eine auch bis heute noch viel umstrittene Frage ist die, ob es sich um ein oder zwei gonadotrope HVL-Hormone handelt.

Verschiedene Forscher, unter denen sich zunächst auch *Aschheim* und *Zondek* befanden, nahmen an, daß die verschiedenartige Wirkung des gonadotropen Hormons auf das Ovar allein eine Funktion der Menge ist, derart, daß kleine Mengen des HVL-Hormons nur zur Follikelreifung, größere Mengen dagegen zur Luteinisierung der Follikel führen.

1937 implantierten Schultze-Rhonhof und F. Müller eine ganze Hypophyse eines sicher nicht trächtigen geschlechtsreifen Kaninchens einer infantilen Maus und fanden nur die Zeichen der Brunst und die der Follikelreifung. Ueberpflanzten sie dagegen drei Vorderlappen, so zeigten sich schon nach 100 Stunden im Eierstock des Versuchstieres neben reifenden Follikeln auch Gelbkörper. Sie zogen daraus den Schluß auf das Vorhandensein eines einzigen gonadotropen Vorderlappenhormones und faßten diese Frage als rein quantitatives Problem auf.

Dieser Ansicht steht die dualistische gegenüber, die auf *Aschheim* und *Zondek* zurückgeht. Diese Autoren fanden bei der Ausarbeitung der Schwangerschaftsreaktion aus dem Harn, daß eine Reihe von Harnen, die von nichtschwangeren Frauen stammten, bei Injektion in geringer Menge nur die Follikelreife im Ovar des Versuchstieres auslösten. Eine Steigerung der Dosis brachte aber nur noch eine reichlichere Bildung von großen Follikeln, aber keinen Follikelsprung und keine Bildung von Gelbkörpern. Damit war für sie die Ansicht, daß es nur ein Sexualhormon des HVL gäbe, unhaltbar. Sie nahmen zwei Stoffe an und bezeichneten sie mit HVL-Hormon A und HVL-Hormon B. Diese Versuche wurden in gleicher oder ähnlicher Weise von *Wiesner*, *Crew*, *Hisaw*, *Fevold*, *Leonard* und anderen mit demselben Ergebnis nachgeprüft.

Ueber eine Trennung und Reindarstellung der HVL-Hormone wurde zuerst von *Evans* und *Simpson* 1928 berichtet, deren saure Extraktion aus HVL-Gewebe eine mehr follikulotrope und deren alkalische Extraktion eine mehr luteinisierende Wirkung haben soll. Nach *Fevold*, *Hisaw*, *Hellbaum* und *Hertz* (1933) wirkt die wasserlösliche Fraktion außerordentlich stark auf das Wachstum der Follikel in den Ovarien infantiler Ratten und Kaninchen, während die zweite fast wasserunlösliche Fraktion die Luteinisierung hervorruft, aber nur, wenn vorher schon erstere im Sinne der Follikelreife gewirkt hat. Die Angriffspunkte dieser beiden gonadotropen Hormone sind somit die Ovarien, weshalb diese Stoffe ja beim kastrierten Tier unwirksam sind.

Wir nehmen also heute folgendes an:

1. Das HVL-Hormon A ist das Follikelreifungshormon, durch das dann bei der Follikelreifung das Follikelhormon entsteht, welches das Proliferationsstadium am Endometrium hervorruft.

Eine RE des HVL-Hormons A ist die kleinste Menge dieses Hormons, die, auf sechs Portionen verteilt, im Verlauf von 36 Stunden injiziert, 100 Stunden nach Beginn der Injektion bei der infantilen weiblichen Ratte Follikelreifung und sekundär über das Ovar in der Scheide das Schollenstadium auslöst.

Die chemische Natur des Follikelreifungshormons ist unbekannt, vermutlich steht es den Eiweißkörpern nahe. Es ist in Wasser löslich, aber unempfindlich gegenüber allen hydrolysierenden Mitteln, wie schwache Säuren, Laugen, Verdauungsfermente, höhere Temperatur, ja sogar beim Stehen in wässriger Lösung wird das Hormon innerhalb weniger Tage unwirksam.

2. Das HVL-Hormon B ist das Luteinisierungshormon. Unter seiner Einwirkung kommt es nach vorhergegangener Follikelreifung wahrscheinlich zum Follikelsprung und zur Umwandlung in das Corpus-luteum. Es entsteht dann das Corpus-luteum-Hormon, welches das Sekretionsstadium der Uterusschleimhaut hervorbringt.

Eine ME HVL-Hormon B ist nach Zondek die kleinste Hormonmenge, die, auf 6 Portionen verteilt, im Verlauf von 36 Stunden injiziert, 100 Stunden nach Beginn der Injektion im Ovarium der infantilen Maus einen Follikel in ein Corpus-luteum umwandelt.

Die chemischen Eigenschaften sind denen des Follikelreifungshormones ähnlich, seine Natur ist noch unbekannt.

Ueber die Art der Einwirkung der beiden HVL-Hormone auf die Ovarien, wie überhaupt über das Zusammenarbeiten von Hypophyse und Ovar bestehen heute im wesentlichen folgende Hauptrichtungen:

Zondek prägte das Wort von dem HVL als dem „Motor der Sexualfunktion" und nahm damit an, daß der Rhythmus der Geschlechtsfunktion allein durch den HVL geregelt wird und zwar in dem Sinne, daß während der ganzen Dauer des Genitalzyklus das HVL-Hormon A produziert wird und im Blute kreist, nach dem Follikelsprung dann das HVL-Hormon B dazukommt, und damit die Corpus-luteumbildung angeregt wird, die ihrerseits dann die bekannten Veränderungen der Funktionalis des Endometriums hervorruft.

Mahnert und *Siegmund* zeigten in ihren Versuchen, daß die Funktion des HVL-Hormons, die das Follikelwachstum anregt, durch das Vorhandensein von Corpus-luteum-Hormon gehemmt wird. Nach ihrer Ansicht wird der Rhythmus der Sexualfunktion

vom Ovarium durch das Auftreten reifer Eier und das Corpus-luteum-Hormon gesteuert.

Auch *Hohlweg* und *Dohrn* schlossen aus ihren Versuchen — geringere Wirkung von HVL-Extrakten von nichtkastrierten Tieren, bzw. von kastrierten Tieren, die mit hohen Gaben von Follikelhormon behandelt wurden —, daß die Keimdrüsenhormone wieder auf den HVL zurückwirken und dort je nach ihrer Menge eine mehr oder minder starke Drosselung der Hormonausschüttung hervorrufen. Durch Versuche mit entnervten Hypophysen kamen *Hohlweg* und *Junkmann* auf den Gedanken, daß die Rückwirkung auf den HVL von den Keimdrüsenhormonen aus nicht direkt, sondern auf dem Wege über ein nervöses Zentrum zustande kommt, dessen Sitz sie mit *Teel* und *Cushing* aus Erfahrungen über Ausfallerscheinungen nach Tumoren am Boden des III. Ventrikels annehmen konnten. *Schoeller* schloß sich dieser Ansicht an und hält eine selbstregulatorische Steuerung der Keimdrüsenfunktion im Sinne folgenden Schemas für gegeben: „Der HVL regt mit Hilfe seines gonadotropen Hormons die Keimdrüsen zur Produktion ihrer spezifischen Hormone an. Die in der Zirkulation befindlichen Keimdrüsenhormone treffen ihrerseits auf das Sexualzentrum, welches beim Absinken des Hormonspiegels auf nervösem Wege den HVL zur Mehrproduktion des gonadotropen Faktors anregt und bei Ueberproduktion diesen auf nervösem Wege hemmt."

Durch die Versuche von *Hohlweg* wissen wir noch, daß es auf dem Umweg über die Hypophyse möglich ist, durch Follikelhormon allein eine Corpus-luteum-bildung zu erzielen.

Alle diese Untersuchungsergebnisse haben die Annahme der überragenden Stellung des HVL, des „Motors der Sexualfunktion" stark erschüttert, so daß *Clauberg* den HVL als den „Akkumulator" des Ovariums bezeichnet, das als der eigentliche laufende Motor durch die „elektrischen Zündungen" von ihm in Gang gehalten wird. Eine überstürzte oder starke Funktion des Motors Ovarium (Follikelhormon) reguliert durch ein Ventil die Funktion des „Akkumulators" Vorderlappen und verhindert dessen „Frühzündungen".

Kurz zusammengefaßt ist unsere heutige Vorstellung vom hormonalen Ablauf des weiblichen Genitalzyklus folgende:

Während der ersten Zyklusphase wird das HVL-Hormon A produziert, das die Follikelreifung und damit die Ausschüttung von Follikelhormon ins Blut bedingt, durch die die bekannten Veränderungen an dem Genitalapparat, besonders am Endometrium hervorgerufen werden. Dieses Follikelhormon wirkt nun, sei es direkt oder über ein Sexualzentrum im Mittelhirn, hemmend bzw.

fördernd auf den HVL, denn zu einem ganz bestimmten Zeitpunkt, wenn die Follikelreifung auf dem Höhepunkt ist, bewirkt das Follikelhormon eine Bremsung des HVL-Hormons A und gleichzeitig eine Ausschüttung des HVL-Hormons B. Unter dessen Einwirkung kommt es wahrscheinlich zum Follikelsprung und damit zur Bildung des Corpus-luteum-Hormons, das die Funktionalis des Endometriums zur Sekretion bringt und damit die optimalen Bedingungen für die Nidation des befruchteten Eies schafft. Nach einer gewissen Zeit, wenn der Corpus-luteum-Hormon-Spiegel im Blut eine bestimmte Höhe erreicht hat, kommt es wieder zu einer Hemmung des HVL-Hormons B und Ausschüttung von A. Durch den Wegfall des Luteinisierungshormons wird auch kein Corpus-luteum-Hormon mehr produziert; damit fehlt der Erhalter der Sekretionsschleimhaut und es kommt zum Zusammenfallen und Ausstoßen derselben, zur Menstruation. *(Fevold, Hisaw, Leonard, Siebke* u. a.)

Anwendung der Sexualhormone in der Therapie.

Nachdem nun nach jahrelangen Forschungen die hormonale Steuerung des weiblichen Mensualzyklus sichergestellt war, konnte man daran denken, Störungen, die auf einem Versagen dieses hormonalen Apparates — also ohne lokale Ursache, wie Tumoren, Entzündungen usw. — beruhen, durch Zufuhr dieser künstlich hergestellten Hormonpräparate zu behandeln, um so mehr, als man ja in der inneren Medizin schon seit langer Zeit Erkrankungen, die durch Störungen in der Produktion eines oder mehrerer Hormone entstehen, auf diese Weise mit Erfolg bekämpft. Man denke nur an das Thyroxin, Insulin und andere Inkrete.

Schon Iscovesco hat 1914 mit seinem Alkoholextrakt von Ovarien und Corpora-lutea in therapeutischer Hinsicht angeblich gute Erfolge erzielt. Bei der Amenorrhoe bezeichnete er seine Injektionen sogar als Prüfstein, ob die Amenorrhoe eine ovarielle ist oder nicht. Im gleichen Jahre teilt Dannreuther mit, daß es ihm bei einem Fall gelungen sei, nach Kastration durch Darreichung von Corpus-luteumextrakt die Menstruation (?) wieder herbeizuführen.

In den folgenden 20 Jahren wurde mit großen Erwartungen immer und immer wieder versucht, aufbauend auf den neuesten Erkenntnissen, einen einigermaßen Erfolg versprechenden Behandlungsweg anzugeben. Daß dies mit großen Schwierigkeiten verbunden ist, war klar, denn einmal stehen dem Hormontherapeuten die verschiedensten Hormone, seien es die Eierstocks- oder die Hypophysenhormone zur Verfügung, zum anderen ist es sehr wichtig, diese Hormone in richtiger zeitlicher Verteilung zu geben und

schließlich spielt die Menge der verwendeten Hormone eine Hauptrolle. Von den vier Hormonen haben die beiden HVL-Hormone keine für die Therapie praktisch brauchbaren Ergebnisse gebracht. Anders dagegen verhält es sich mit den Keimdrüsenhormonen, deren Wirkungsweise und zeitliches Ineinandergreifen man genau kennt und mit denen man schon seit langer Zeit versucht, die Unterfunktion der Ovarien zu behandeln. Diese Versuche mußten aber im wesentlichen scheitern, da man, wie wir heute wissen, mit viel zu kleinen Dosen gearbeitet hat.

Um wirksame Hormontherapie treiben zu können, brauchte man einen Anhalt für die notwendigen physiologischen Dosen (Normaldosen), mit denen der normale weibliche Organismus während des Zyklus arbeitet. Versuche einer Hormonbestimmung im Blut, Harn und Stuhl haben keine ausreichenden und praktisch verwertbaren Ergebnisse gebracht.

1930 konnten Hisaw, Meyer und Fevold durch Einspritzen von großen Dosen Follikelhormon bei kastrierten Affen eine Brunst hervorrufen und durch nachfolgende Injektionen von Corpus-luteumextrakt fanden sie im mikroskopischen Bild des Endometriums eine deutliche praemenstruelle Phase, während kleine Dosen nur unvollständig wirkten.

In Analogie zu diesen Versuchen gelang dann erstmalig Kaufmann (1932) die Lösung des Dosisproblems bei der Frau, indem er bei einer mit 17 Jahren operativ kastrierten, seit 3 Jahren amenorrhoeischen Frau durch Verabreichung von je 10 000 ME Progynonbenzoat 21 Tage lang und darauf 7 Tage täglich 5 KE Corpus-luteum-Hormon eine völlig einwandfreie, das heißt histologisch und färberisch nachgewiesene Sekretionsphase des Endometriums hervorrufen konnte. Bei der gleichen Frau erzielte er in weiteren Versuchen nach Gaben von 320 000 ME Progynon und 90 KE Luteohormon innerhalb eines Monats 24 Stunden nach Aussetzen der letzten Luteohormongabe eine echte Regelblutung, wie die histologische Untersuchung des Abrasionsmaterials ergab.

Clauberg, der schon vorher bei kastrierten Mäusen, Kaninchen und Affen durch Zufuhr von Follikel- und Luteohormon künstliche Genitalzyklen hervorbringen konnte und Loeser bestätigten diese Versuche, wobei letzterer als „normale Menstruationsdosis" 400 000 Einheiten Follikelhormon und 40 Einheiten Corpus-luteum-Hormon auf Grund seines Erfolges an einer 26jährigen Frau mit primärer Amenorrhoe bezeichnete.

Im Januar 1933 wurde der Kaufmann'sche Versuch an der Würzburger Universitätsfrauenklinik an einer 34jährigen Patientin wiederholt, der im Jahre 1924 wegen einer Salpingitis das eine, im Mai 1932 wegen einer Tubargravidität das andere Ovar entfernt worden war. Seit der letzten Operation war sie amenorrhoeisch, litt unter starken Ausfallerscheinungen, nahm an Gewicht zu, bot also alle Symptome fehlender Eierstocksfunktion.

Buschbeck „injizierte der Patientin insgesamt 310 000 ME Follikelhormon (Progynonbenzoat) innerhalb von 20 Tagen, in von täglich 10 000 ME auf täglich 30 000 ME steigenden Dosen. Vom 20. bis zum 28. Tage bekam die Patientin täglich 10 KE, insgesamt also 90 KE Corpus-luteum-Hormon (Proluton). 48 Stunden nach der letzten Injektion setzte bei der Patientin eine kräftige Blutung ein, nachdem vorher typische subjek-

tive Beschwerden wie bei den Regelblutungen vor der Operation aufgetreten waren. Zur Sicherstellung, ob es sich um eine echte Menstruation handelte, wurde einige Stunden nach Beginn der Blutung abradiert. Dabei zeigte sich eine leichte Lividität der Scheidenschleimhaut und der Portio, die Zervix war aufgelockert, so daß die Dilatation des Zervikalkanals spielend gelang. Das histologische Präparat zeigte eine in voller Sekretion befindliche Schleimhaut, Schleim und Glykogen waren nachweisbar". In weiteren Versuchen an der gleichen Patientin gelang es dann, die große Zahl einzelner Spritzen in einige wenige Injektionen von großen Hormonmengen auf einmal zusammenzufassen und die zum Erfolg notwendige Gesamtdosis schließlich auf 200 000 ME Follikelhormon und 100 klin. E. Corpus-luteum-Hormon zu reduzieren.

Damm (1934) injizierte einer kastrierten, seit 2 Jahren amenorrhoeischen Frau mit starken Ausfallerscheinungen insgesamt 200 000 ME Follikulin an 20 aufeinanderfolgenden Tagen und darauf an 5 Tagen je 4 KE Corpus-luteum-Hormon. Am Tage vor dem Aufhören der Behandlung setzte eine leichte Vaginalblutung ein, die an Stärke zunahm und unter charakteristischen Schmerzen 4 Tage dauerte. Die histologische Untersuchung des Curettenmaterials ergab ein Corpusendometrium, das sich in nichts von einer normalen, zyklisch funktionierenden Schleimhaut unterschied, mit deutlichen Mitosen und mit verstreuten Glykogenkörnchen.

Diese Versuche, die durch andere Autoren noch ergänzt wurden, hatten gelehrt, daß man durch die künstliche Zufuhr der beiden Eierstockhormone in Form der Handelspräparate Progynon B und Proluton (Schering-A.-G.) bei der vollständig kastrierten Frau echte Regelblutungen hervorbringen kann, wobei durch histologische Untersuchungen bestätigt werden konnte, daß diese Blutungen echte Regelblutungen waren.

Aus diesen Erfahrungen heraus versuchte man nun die Therapie mit Ovarialhormonen aufzubauen. Naturgemäß kommt diese Behandlung bei allen Krankheitsbildern in Frage, die auf einer Störung der normalen Bildung und Wirkung der Ovarialhormone beruhen. Klinisch äußert sich diese vor allem in den Menstruationsanomalien, angefangen mit den Abweichungen von der regelrechten Stärke, Dauer und Schmerzhaftigkeit der Periode über die Rhythmusstörungen bis zum völligen Ausbleiben der Regel, der Amenorrhoe. Bei dieser hat man die sekundäre und primäre Amenorrhoe zu unterscheiden, je nachdem die Patientin schon menstruiert hat oder nicht.

Bei der primären Amenorrhoe sind nach den bisherigen Erfahrungen durch die Therapie mit Eierstockshormonen nur selten Dauerheilungen zu erzielen. Es gelingt fast in jedem Fall eine Menstruation hervorzubringen, aber eine spontane Wiederholung der Menstruation konnte nur selten beobachtet werden. Dagegen sind in der letzten Zeit die ersten Ergebnisse der Hormonbehandlung der sekundären Amenorrhoe, die über mehrere Fälle mit ausreichender Nachbeobachtungszeit berichten, im Schrifttum bekannt geworden.

So hat *Bickel* neun Fälle von schwerster Amenorrhoe behandelt und kommt zu dem Ergebnis, daß „eine Amenorrhoe, die höchstens 3 Monate anhält, die besten Aussichten hat, durch die Behandlung nach *Kaufmann*, nicht nur einen einmaligen Menstruationsfluxus, sondern auch einen mehr oder weniger regelmäßig wiederkehrenden Zyklus hervorzurufen". Außerdem „scheint dieses Behandlungsverfahren besonders erfolgreich in jenen Fällen zu sein, wo nach einer Interruptio graviditatis sich eine über viele Monate erstreckende Amenorrhoe einstellt".

Kaufmann selbst hat bei 21 Frauen, deren Amenorrhoe über ein Jahr dauerte, neun und bei neun Patientinnen mit einer Amenorrhoe zwischen 6 und 12 Monaten acht dauernde Spontanregulierungen gesehen.

Auch *Siegert* hat festgestellt, allerdings bei peroraler Anwendung des Follikelhormons, daß für den Dauererfolg der Behandlung die Dauer des bestehenden Periodenausfalls unabhängig vom Alter ausschlaggebend ist. Er hatte bei sieben Patientinnen mit über einjähriger Amenorrhoedauer keinen, dagegen bei fünf von neun Frauen mit sechs- bis zwölfmonatiger Amenorrhoe einen Dauererfolg zu verzeichnen.

H. O. Neumann hat fünf Frauen mit Amenorrhoe von eineinhalb bis fünf Jahren mit hohen Dosen beider Keimdrüsenhormone in Form intramuskulärer Injektionen behandelt und einen Dauererfolg gesehen. Außerdem hat er vier Frauen mit ein- bis vierjähriger Amenorrhoe Progynon allein gespritzt und dabei zwei Dauererfolge erzielt.

Bishop und *Hampson* konnten von 33 sekundären Amenorrhoen nur fünf durch die Kaufmann'sche Behandlung in Spontanzyklen überführen.

Die Bewertung dieser hormonalen Behandlungsergebnisse wird naturgemäß dadurch eingeschränkt, daß gelegentlich auch Spontanheilungen sekundärer Amenorrhoe beobachtet wurden, die nach *Rodecurt* (1937) sogar nach 17 und 19 Jahren eintreten können. Diese Selbstheilungen sind aber so selten, daß man sich und die Patientinnen niemals darauf vertrösten kann, daß vielleicht in einigen Jahren spontan die Blutung wieder auftritt. Dazu kommt noch, daß die Amenorrhoe nicht nur den Verlust der Blutung, sondern den Verlust der Befruchtungsfähigkeit bedeutet.

Die Hormontherapie der sekundären Amenorrhoe hat somit nicht nur ein wissenschaftliches Interesse, sondern ist für die Erhaltung und Vermehrung unseres Volkes von nicht zu unterschät-

zender Bedeutung, wobei man den einen oder anderen Fall, der vielleicht auch spontan geheilt worden wäre, gerne mit in Kauf nimmt.

Die Hormonbehandlung der sekundären Amenorrhoe an der Würzburger Universitäts-Frauenklinik.

Das Beobachtungsgut, das dieser Arbeit zugrundeliegt, umfaßt poliklinische Patientinnen, die vom Januar 1933 bis Ende 1936 an der Würzburger Universitäts-Frauenklinik wegen ihrer Amenorrhoe behandelt wurden, bei denen also die Nachbeobachtungszeit nach Abschluß der Behandlung mindestens ein Jahr beträgt. Diesen sämtlichen Patientinnen wurde, soweit ihre Adresse zu erhalten war, Ende 1937 je ein Fragebogen zugeschickt, den sie ausgefüllt zurücksenden sollten. Auf diese Weise ist es gelungen, bei einem großen Teil zu erfahren, ob unsere Behandlung zu einem spontanen Weiterlaufen des Zyklus geführt hat oder nicht.

Unser Behandlungsschema lautete:

Man spritzt zunächst in fünf- bis höchstens achttägigem Abstand dreimal je 10 mg Follikelhormon (Progynon B oleosum), sodann wiederum nach höchstens acht Tagen an drei aufeinanderfolgenden Tagen zusammen 25 (5 + 10 + 10) mg Corpus-luteum-Hormon (Proluton). Dieses Schema soll mehreremale hintereinander angewendet werden.

Daß diese Behandlungsmethode an die Geduld und Ausdauer der Patientinnen große Anforderungen stellt, ist klar, umsomehr, da es sich meist um Frauen aus der Umgebung, die zu jeder Spritze mit der Bahn nach Würzburg fahren mußten, handelte.

Zunächst sollen nun die einzelnen Fälle der Reihe nach aufgezählt werden. Um die Uebersicht etwas zu vereinfachen, wurden jeweils die Follikel- und Corpus-luteum-Hormon-Mengen, die zu einem Aufbau, also meist in vier Wochen, gespritzt wurden, zusammengefaßt und wie folgt bezeichnet:
F bedeutet Follikelhormon, in unseren Fällen Progynon B oleosum (Schering-A.-G.) und zwar entspricht

F_1: 1 mal 10 mg Prog. B ol.
F_2: 2 mal 10 mg Prog. B ol. usw.

L bedeutet Corpus-luteum-Hormon, in unseren Fällen Proluton (Schering-A.-G.) und zwar waren es immer 25 mg, die an 3 Tagen hintereinander (5 + 10 + 10) gespritzt wurden. Den „klassischen" Hormonmengen, die zu einem Zyklusaufbau notwendig sind, entspricht also das Zeichen F_3L.

Erfolgte dann im Anschluß an diesen Aufbau eine reguläre Blutung, die häufig durch Abrasio als wirkliche Menstruationsblutung bestätigt wurde, so steht hinter dem Zeichen ein + bei mäßig starker, ein ++ bei starker Blutung. Trat dann nach vier Wochen spontan eine weitere Blutung auf, so heißt es entsprechend F_3L: +, +.

Das — bedeutet, daß dem Aufbau keine Blutung folgte.

Es wird nun bei den folgenden Fällen auffallen, daß diese als Standarddosis sich bewährte Spritzenserie nur in einer verhältnismäßig kleinen Zahl der Fälle angewendet wurde. Dies hatte seinen Grund in dem Bestreben, nicht auf den einmal gewonnenen Erkenntnissen stehen zu bleiben, sondern zu versuchen, die Technik zu vereinfachen, vielleicht mit Follikelhormon allein auszukommen und kleinere Dosen anzuwenden. Infolgedessen ist das zur Auswertung in Frage kommende Material wenig einheitlich und läßt sich aus diesen Gründen natürlich auch schwer mit den Ergebnissen anderer Hormontherapeuten vergleichen.

A) Kasuistik.

1. Med. Ros. 32 J. Menarche mit 15 J. Periode 4/3—8, wechselnd stark, ohne Schmerzen, 2 Partus, letzter vor 12 J. Amenorrhoe seit 3 Mon. Befund: o. B., keine Gravidität. Behandlung: F_2: +-+-, (F_1: ?). Pat. kam nicht mehr zur Behandlung, Anfrage unbeantwortet.
2. Geß. Math. 37 J. Men. 14 J., P. war bis zum 3. Partus mit 31 J. regelmäßig 4/4—5, dann unregelmäßig 3—10/4—5 und blieb vor 4 Mon. ganz aus. Bef.: o. B. Sonde 6,5 cm. Beh.: $F_{1,5}$: -, +, F_1: + (n. 4 Wch.), + (n. 4 Wch.), -, $F_{0,5}$: -, $F_{1,5}$: +, +; F_1: -. Pat. kam dann nicht mehr zur Behandlung, Anfrage unbestellbar.
3. Seu. Eli. 31 J. Men. 15 J. P. bis zum 30 Lj. regelmäßig 4/3, mittel. Dann 7 Mon. Am. Dickerwerden, keine Schwangerschaft. Bef.: Sonde 6,5 cm, sonst o. B. Beh.: F_3 ++ (F_1: ?) Pat. kam nicht mehr zur Behandlung, Anfrage unbestellbar.
4. Mäh. Bab. 31 J. Men. 18 J. P. bis zum 28. Lj. regelmäßig, dann hat sich Pat. „verhoben", seit der Zeit 2 J. seltene P. Am. seit 9 Mon. Bef.: o. B. Beh.: $F_{2,5}$: ? Pat. kam nicht mehr zur Behandlung, Anfrage blieb unbeantwortet.
5. Hart. Hed. 19 J. Men. 15 J. P. immer unregelmäßig, 4—20/3—4 und von wechselnder Stärke. Seit 9 Mon. Am., dazu Stechen in der Brust, Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Schwächeanfälle. Bef.: norm. Genitale. Beh.: F_2: -+-, F_1: + (verspätet). Anfrage blieb unbeantwortet.
6. Rol. Anna. 28 J. Men. 18 J. P. bis zum 26. Lj. 8/8, schwach, dann 1 J. regelmäßig 4/8. Nach Appendektomie wieder kurze Zeit unregelmäßig, schwach, darauf seit 3 Mon. Am. Bef.: o. B. Beh.: F_3L: +-+, F_2: +, F_2: +. Pat. kam nicht mehr zur Behandlung, Anfrage unbestellbar.

7. Mar. Sop. 29 J. Men. 15 J. P. war zunächst unregelmäßig 6—12/4, mittel, dann nach Partus mit 23 J. regelmäßig 4/4, vom 26. Lj. ab wieder unregelmäßig. Am. seit 4 Mon. Bef.: Retrofl. ut. mob., durch Ring behoben. Beh.: F_3: +, F_2L: +, F_3L: +, $F_{3,5}$: +, F_2: ++, Pat. bekam dann noch unregelmäßig einige Spritzen und blieb dann aus. Anfrage unbestellbar.

8. Lor. Lui. 19 J. Men. 15 J. P. immer regelmäßig 4/6, mittel, o. Schm. Nach Ortswechsel Am. seit 4 Mon. Bef: o. B. Beh.: F_3L: +, (F_3L: ?), Pat. ohne Adressenangabe verzogen.

9. Mül. Anna. 33 J. Men. ?. P. war bis zum 32 Lj. regelmäßig, dann plötzlich seit 8 Mon. Am. mit Dickerwerden, Kreuzschmerzen. Uebelkeit. 1 Partus, vor 4 J., Tubare (29 Lj.). Bef.: normales Genitale. Beh.: F_1: +, F_1L: +, F_2: —, (Gravid. ?). Pat. kam nicht mehr zur Behandlung. Adresse unbekannt.

10. Kis. Hel. 21 J. Men. 14 J. P. war regelmäßig 4/3, schwach, o. Schm., dann plötzlich seit 2 J., nachdem Pat. schon 2 J. in Amerika weilte Am. Bef.: Ut. klein, sonst o. B. Beh.: F_3L: +, ($F_{2,5}$?). Behandlg. abgebrochen, da Pat. wieder nach Amerika auswandert. Adresse unbekannt.

11. Res. Eli. 18 J. Men. 15 J. P. war 1 J. regelmäßig 4/2, schwach, dann nach Ortswechsel Am. mit Dickerwerden seit 2 J. Alle 4 Wch. z. Zt. der erwarteten P. Akne im Gesicht und Obstipation. Bef.: Ut. klein, Sonde 5,5 cm. Beh.: $F_{2,5}L$: ++, F_2L: +, F_3L: +, Pat. kam nicht mehr zur Behandlung. Anfrage unbestellbar.

12. Lor. Eli. 27 J. Men. 11 J. P. war bis zum 21. Lj. regelmäßig 4/3—4, dann bis zum 25. Lj. unregelmäßig und blieb daraufhin seit 2½ J. ganz aus. Bef.: normales Genitale. Beh.: $F_{2,5}L$: +, F_3L: ++, $F_{3,5}$:—, F_2: — (Schmerzen), F_1L: +, F_1L: +, +, —, ($F_{3,5}L$: ?). Pat. kam dann nicht mehr zur Behandlung. Anfrage unbestellbar.

13. Not. Anni. 27 J. Men. 18 J. P. bis zum 21. Lj. regelmäßig 4/2 o. Schm., dann Partus und seither 5 J. Am. ohne wesentliche Beschwerden. Bef.: Ut. normal. Beh.: $F_{2,5}L$: + (n. 4 Wch. mit Schm.), (F_3L: ?), Pat. ist ohne Adressenangabe verzogen.

14. Seg. 36 J. Men. 12 J. P. war bis zum 25. Lj. regelmäßig 4/3—4, dann 2 J. unregelmäßig, darauf seit 9 J. Am. Bef.: normales Genitale. Beh.: F_3L: —, F_5L: ++. Pat. fuhr wieder nach Afrika.

*15. Lau. Kat. 31 J. Men. 18 J. P. war bis zum 27. Lj. regelmäßig 4/8—10, stark, o. Schm. Seit 3 J. unregelmäßig und jetzt seit 8 Mon. ausgeblieben. Ab und zu Hitzewallungen. Beh.: F_2: +, +, +, Pat. kam nicht mehr zur Behandlung. Anfrage: nach der dreimaligen P. wieder unregelmäßig 4—20/5—6. Nachbeobachtungszeit **(NBZ)**: 3¼ J. Dauererfolg **(DE)**: —.

16. Sch. Chr. 34 J. Men. 16 J. P. war bis zum 32. Lj. regelmäßig 3—4/3—4, stark, Schm. 1 Tag vorher in Leib und Kreuz, darauf 1 J. unregelmäßig 3—6/3—4, mittel, o. Schm., dann seit 9 Mon. Am. mit einer geringen Blutung vor 3 Mon. Bef.: Ut. anteflektiert, klein. Beh.: F_4: — (Schm.), F_4: +, Pat. kam nicht mehr zur Behandlung. Anfrage: P. sei nach 6 Mon. zweimal gekommen, dann wieder Am., mit Kopfweh und Schwindel. NBZ: 14 Mon. DE: —.

*17. Rück. Min. 34 J. Men. 14 J. P. war bis zum 24. Lj. regelmäßig 4/4, dann 3 J. lang 4/8. Seit dem 27. Lj. 4/6, seit 2 J. ist sie unregelmäßig

* ungenügend behandelte Fälle siehe Seite 31.

und blieb seit 13 Mon. plötzlich im Anschluß an eine große Aufregung aus. Bef.: Normales Genitale. Beh.: $F_{2,5}$: +, +, Pat. kam nicht mehr zur Behandlung. Anfrage: Keine P. mehr. NBZ: 3 J. DE: —.

*18. Dre. Fr. 19 J. Men. 14 J. P. bis zum 16. Lj. regelmäßig alle 14 Tage mit starkem Blutverlust, dann plötzlich seit 3 J. Am. Bef.: infantil-hypoplastischer Ut. Beh.: F_4: ?, Pat. kam nicht mehr zur Behandlung. Anfrage: Bis heute keine P. mehr. NBZ: 2 J. DE: —.

19. Dep. Ida. 26 J. Men. 14 J. P. war bis zum 25. Lj. regelmäßig 4/3—5. Seit Partus nun 7 Mon. Am. (3 Mon. gestillt). Bef.: normales Genitale. Beh.: $F_{1,5}$: +, F_2L: —, F_3L: ++. Anfrage: P. sei nicht mehr gekommen, Wohlbefinden. NBZ: 3¾ J. DE: —.

20. Bal. Joh. 31 J. Men. 19 J. P. sei immer unregelmäßig, schwach, seit 2 J. völlig ausgeblieben. Wallungen, Nervosität, Obstipation. Bef.: normales Genitale. Beh.: F_3L: ++, —, F_2L: ++. Anfrage: P. sei noch zweimal aufgetreten, dann wieder Am. Wesentliche Besserung des Befindens. NBZ: 4½ J. DE: —.

21. Ehr. Lin. 18 J. Men. 13 J. P. war bis zum 16. Lj. regelmäßig 4/4—8, mittelstark, mit Schm. am 1. Tag. Dann plötzlich seit 2 J. Am. Bef.: Ut. klein, retrofl. bewegl. Beh.: F_3L: +, $F_{2,5}L$: +, Anfrage: P. blieb nach der Kur ½ J. aus, dann nach „Salzfußbädern" regelmäßig. NBZ: 2¼ J. DE: —.

22. Bal. Eli. 20 J. Men. 16 J. P. war nur ¼ J. regelmäßig 4/2—7, dann seit 4 J. Am. Seit 2 J. starke Kopfschm. Bef.: o. B. Beh.: F_3L: +. Pat. kam nicht mehr zur Behandlung. Anfrage: Seither keine P. mehr. NBZ: 1¾ J. DE: —.

23. Emm. Ant. 37 J. Men. 13 J. P. war bis zum 33. Lj. regelmäßig, dann im Anschluß an Abort seit 4 J. Am. Bef.: Ut. klein, Sonde 5 cm. Beh.: $F_{1,5}$: +, (Sonde 7,5 cm), F_2L: —, F_2L: +, (F_3L: ?). Anfrage: Seither keine P. mehr. Unterleibsschmerzen. NBZ: 4¼ J. DE: —.

*24. Kli. Ott. 21 J. Men. 18 J. P. ist im Winter meist 3/8 bis Februar, dann 4/4—5 bis etwa August, dann fast jedes J. bis November Am. Keine wesentlichen Schm. Am. seit 5 Mon. Beh.: F_4: +-+. Anfrage: P. war darnach ½ J. regelmäßig, dann setzte sie aus, nach „Pillen" bis heute wieder normal. NBZ: 3 J. DE: ±.

*25. Kün. Emmi. 16 J. Men. 14 J. P. war 1 J. regelmäßig, dann plötzlich seit 1 J. Am. mit dauernden Schm. im Unterleib. Bef.: Ut. klein, retroflekt. Sonde 6 cm. Beh.: Abrasio: —, F_2: +, Anfrage: P. sei ½ J. regelmäßig gewesen dann wieder unregelmäßig, zuletzt 10 Wch. Am. NBZ.: 2 J. DE: ±.

26. Fei. Mar. 36 J. Men. 19 J. P. bis zum 29. Lj. (Partus) regelmäßig, 4/4—5 mittel, o. Schm. Darnach 6 J. lang unregelmäßig, 3—6/4—5, jetzt 1 J. Am., gelegentlich Hitzewallungen, Kreuzschmerzen. Bef.: Sonde 7 cm, o. B. Beh.: F_2L: +, F_3: +, $F_{1,5}L$: +. Anfrage: P. war auf die Kur hin 5 mal normal, dann wieder unregelmäßig und nach 1 J. wieder Am. NBZ: 3 J. DE: ±.

27. Sac. Anna. 33 J. Men. 18 J. P. war bis zum 31. Lj. regelmäßig 4—5/2—3, schwach, dann plötzlich seit 15 Mon. Am. Hitzewallungen. In den letzten 3 Mon. Gelenkrheumatismus. Beh.: $F_{2,5}L$: +, F_2L: —, F_2L: —, F_2: —, F_2L: ++, F_2L: ++, F_2: +, anschließend unregelmäßig, versch. Spritzen F. Anfrage: P. sei nach der Kur ½ J. normal gewesen,

* ungenügend behandelte Fälle siehe Seite 31.

dann wieder Am. Keine Müdigkeit mehr, Pat. fühlt sich gesund. NBZ: 2½ J. DE: +.

28. Bla. Mar. 22 J. Men. 14 J. P. war meist unregelmäßig, ganz schwach. Vor 4 Mon. 1 Tag dauernde Blutung. Beh.: $F_{3,5}$L: +-+, F_2: +, +. Anfrage: P. nach der Kur 1 J. lang regelmäßig, dann wieder unregelmäßig 6—8/4—5, ohne Beschwerden. NBZ: 4 J. DE: (+).

29. Bau. Lina. 16 J. Men. 14 J. P. war 6 mal regelmäßig, dann seit 8 Mon. Am. Bef.: Ut. klein, Sonde 5,5 cm. Beh.: F_2L: +. Anfrage: P. war nach der Kur 3½ J. regelmäßig, dann nach Ortswechsel wieder Am. NBZ: 4J. DE: (+).

30. Fet. Leni. 39 J. Men. 15 J. P. war immer regelmäßig 4/4—5, mittel, mit Schm. zu Beginn. Nach einer Nierenerkrankung seit 5 Mon. Am. Beh.: $F_{2,5}$: +, $F_{2,5}$: ?, Pat. kam nicht mehr in Behandlung. Anfr.: Pat. nahm noch Tabletten (?) und hat seither alle 4 Wch. die P. NBZ: 1¾ J. DE: +.

31. Fie. Rosa. 28 J. Men. 16 J. P. war immer ziemlich regelmäßig 4/3, stark, o. Schm., blieb dann vor 5 Mon. plötzlich aus. Bef.: Ut. derb, retroflektiert, aufrichtbar. Beh.: $F_{4,5}$: +-+. Anfrage: seit der Spritze ist P. regelmäßig 4/3 mittel, o. Schm. NBZ: 2¾ J. DE: +.

32. Sch. Mon. 29 J. Men. 14 J. P. war immer regelmäßig 4/2, sehr stark, o. Schm., vor 3 J. Partus, Wiederbeginn der P. ½ J. darnach mit Abstillen, vor 6 Mon. plötzlich Am. Pat. steht wegen Adipositas in ärztlicher Beh. Bef.: o. B. Beh.: $F_{1,5}$: +, F_1: +, $F_{0,5}$: +, $F_{0,5}$: +, Pat. bekam dann noch unregelmäßig verschiedene Spritzen. Nach Angabe sei P. darnach regelmäßig gewesen. NBZ: 1½ J. DE: +.

33. Kne. Fri. 21 J. Men. 17 J. P. war unregelmäßig und blieb nach 3 J. nach Ortswechsel aus. Am. 10 Mon. Bef.: Ut. klein, in Streckstellung. Beh.: $F_{4,5}$, dazu noch 3 mal 10 Tropfen Oestrucyl: +. Anfrage: P. zunächst regelmäßig, dann 3—4/3—4 mittel, o. Beschwerden. NBZ: 1 J. DE: +.

*34. Sch. Dora. 31 J. Men. 18 J. P. war bis zum 26. Lj. regelmäßig, nach Partus ½ J. Am., dann wieder normal bis zum 30. Lj., darauf seit 1¾ J. plötzlich Am. Heftige Kopfschmerzen. Bef.: Ut. klein, derb, anteflekt. beweglich. Beh.: F_3: +. Anfrage: Pat. hat jetzt regelmäßig ihre P. 4/3—4, fühlt sich wohl. NBZ: 3 J. DE: +.

35. Ern. Frida. 21 J. Men. 17½ J. P. war nie ganz regelmäßig, zunächst ½ J. 4—6/3—4, jetzt seit 2½ J. Am. und Schm. im Unterleib, Obstipation. Vor 6 Wch. 2 mal angeblich normale Blutung. Bef.: Ut. klein, sonst normal. Beh.: F_2: —, F_4: +. Anfrage: P. sei bis heute regelmäßig, 4/2—3, Wohlbefinden. NBZ: 2½ J. DE: +.

36. Wer. Kol. 21 J. Men. 16 J. P. war nie ganz regelmäßig, 3—4/ 4—6, mittel, m. Schm. im Beginn. Nach Ortswechsel seit 3 Mon. Am., Hitzewallungen. Bef.: Ut. normal, retroflektiert, aufrichtbar. Beh.: F_2L: +, $F_{2,5}$L: +. Anfrage: P. wieder regelmäßig, keine Beschwerden. NBZ: 2 J. DE: +.

37. Ley. Met. 19 J. Men. 15 J. P. war regelmäßig 4/3—5 mittel, geringe Schm., dann nach Ortswechsel seit 4 Mon. Am. Bef.: normal. Beh.: F_3L: +-+, F_1: +-+. Anfrage: P. wieder regelmäßig 4/2—3. NBZ: 1½ J. DE: +.

---

* ungenügend behandelte Fälle siehe Seite 31.

38. Leo. Else. 19 J. Men. 15 J. P. war zunächst regelmäßig 4/3—4 mittel, o. Schm. Vor 2 J. 12 Wch. Am. Dann wieder regelmäßig und jetzt nach Stellenwechsel seit 4 Mon. Am. Bef.: Ut. sehr klein, k. Grav. Beh.: F_2: +, —, —, F_3L: ++, F_2L: ++, usw. Anfrage: P. seit der Kur wieder regelmäßig 4/4—5. Keine Beschwerden. NBZ: 3¼ J. DE: +.

39. Hof. Else. 24 J. Men. 15 J. P. regelmäßig 4/1—3, schwach mit starken Schm. Gleichzeitig hatte Pat. bei jeder P. zunächst im linken Auge starkes Flimmern, das schließlich im Alter von 21 J. wegen Netzhautablösung die Enukleation nötig machte. Seit 1 J. auch auf dem rechten Auge während der P. Flimmern. Seit 6 Mon. plötzlich Am. Dabei Flimmern immer zur Zeit, wo P. kommen sollte. Bef.: Ut. klein, sonst normal. Beh.: F_3L: +, $F_{2,5}$L: +, +, F_2: — (starke Schm. und Flimmern). F_2L: — (starke Schm.) F_2: +, F_3: ++, $F_{2,5}$: +, F_1: +, F_1: —, F_1: +. Anfrage: P. seit der Kur regelmäßig 3—4/2—3 ohne jede Beschwerden. Pat., die vor der Behandlung so schwach und schwindelig war, daß sie oft nicht allein auf die Straße gehen konnte, fühlte sich schon während der Spritzenkur immer wohler, nahm an Gewicht zu und ist heute ein ganz anderer Mensch als vorher. NBZ: 3½ J. DE: +.

40. Wag. Wil. 20 J. Men. 15 J. P. war immer regelmäßig 4—5/4, mittel, o. Schm. Seit 7 Mon. Am. Wegen Basedow schon längere Zeit in klin. Behandlung. Bef.: Ut. klein, Sonde 6 cm. Beh.: F_3L: ++ (n. 4 Wch.). Anfrage: P. wieder regelmäßig 4/2—3. NBZ: 3 J. DE: +.

41. Mül. Ang. 23 J. Men. 17 J. P. war zunächst 2 J. regelmäßig 4/2—3, schwach, dann kurze Zeit unregelmäßig, dann wieder 3 J. normal und blieb nun seit 9 Mon. plötzlich aus. Bef.: normales Genitale. Beh.: F_2L: +, F_1L: —, F_3: —, F_2: —, F_2L: +, $F_{2,5}$L: ++, (F_1L: ?) Pat. kam nicht mehr zur Behandlung. Anfrage: P. nach der Kur 3 mal regelmäßig 4—5/1—2. NBZ: 4½ J. DE: +.

42. Leo. Lie. 24 J. Men. 14 J. P. war bis zum 23. Lj. regelmäßig 4/6—8, mäßig, dann nach Partus blieb sie seit 10 Mon. aus. Hitzewallungen. Bef.: o. B. Beh.: F_3L: +, Anfrage: P. daraufhin regelmäßig 4/3, schwach, Müdigkeit, Kopfweh. NBZ: 4½ J. DE: +.

43. Lor. Mar. 40 J. Men. 14 J. P. war schon immer unregelmäßig, oft 12 bis 20/2—3. Seit 1 J. im Anschluß an Krankenhausbehandlung wegen Venenentzündung Am. mit Hitzewallungen. Bef.: Ut. plump, sonst o. B. Beh.: F_2: +, F_1: —, F_2: —, F_3L: ++, dann keine P., (lag im Krankenhaus) F_1: +. Anfrage: P. sei anschließend in jedem Monat dagewesen. NBZ: 1 J. DE: +.

44. Rab. Hil. 20 J. Men. 15 J. P. war schon immer unregelmäßig, im Sommer blieb sie meistens aus. Jetzt aber seit 1½ J. Am. mit Hitzewallungen, Angstgefühl und Herzklopfen. Pat. bekam vom Arzt in den letzten Wch. Progynontabletten (2—3 mal täglich 150 ME) ohne Erfolg. Bef.: normales Genitale. Beh.: F_3: +, F_2: +, F_2: +, F_2: +, F_2: +, F_1: —, —, —. F_2: — (Schm.) F_2L: +, F_3L: ++. Anfrage: P. war nach der Kur etwas unregelmäßig, ½ J. später Abrasio, dann regelmäßig 4/2—3, völliges Wohlbefinden. NBZ: 4½ J. DE: +.

45. Mos. Anna. 31 J. Men. 16 J. P. war immer unregelmäßig 4/3, mittel, mit geringen Schm. bis zum 29. Lj., dann nach Partus (Perforation, Puerp. Fieber 3 Wch.) seit 2¼ J. Am. ohne Ausfallserscheinungen. Beh.: F_1: +, F_2L: —, (starke Schm.) + (n. 4 Wch.) F_2: +, F_3: ++, $F_{2,5}$ L: + (n. 4 Wch.) $F_{0,5}$: +, +. Anfrage: P. wieder regelmäßig 4/2, ohne jede Beschwerden. NBZ: 3¾ J. DE: +.

B) Kritische Betrachtung.

Zur besseren Uebersicht teilen wir unsere 45 Amenorrhoefälle in folgende Gruppen ein:

1. Patientinnen mit positiven Teilerfolgen, d. h. einer entsprechenden Spritzenserie war eine normale Regelblutung gefolgt. Dauererfolge fraglich, da die Anfragen unbeantwortet blieben.
Fall 1 mit 14.

2. Patientinnen mit positiven Teilerfolgen, aber ohne oder nur ein- bis zweimaliger Spontanblutung:
kein Dauererfolg: — Fall 15 mit 23

3. Patientinnen mit Spontanblutungen, die etwa ein halbes Jahr lang auftraten, dann wieder ausblieben: ± Fall 24 mit 27

4. Patientinnen mit Spontanblutungen, die mindestens ein Jahr nach der Behandlung noch auftraten, aber zur Zeit der Nachfrage (Dezember 1937) nicht mehr regelmäßig menstruierten: (+).
Fall 28 mit 29

5. Patientinnen mit Spontanblutungen, regelmäßige Periode zur Zeit der Nachfrage: +. Fall 30 mit 45

Betrachtet man zunächst die Teilergebnisse, also den Erfolg jeder Spritzenserie, die zu einem Aufbau nötig ist, so sieht man in Tabelle 1, daß die als Normaldosis erkannte Formel F_3L, also dreimal 10 mg Progynon und 25 mg Proluton auch in der Praxis in fast jedem Fall zur regulären Blutung führte.

Tab. 1. Ergebnisse der einzelnen Spritzenserien.

Behandlung mit	Anzahl der Serien	Pos. Erfolg in . . Fällen	Neg. Erfolg in . . Fällen	Erfolg also in
$F_{0,5—1}$	18	16	2	89 %
$F_{1,5—2,5}$	34	25	9	73 %
$F_{3—4,5}$	14	12	2	86 %
$F_{1—2}L$	24	17	7	71 %
$F_{2,5—5}L$	29	28	1	96 %
Im Ganzen:	119	98	21	82 %

In der ersten Zeit der Hormontherapie stellten sich die unerschwinglich hohen Herstellungskosten für das Corpus-luteum-Hormon der praktischen Durchführung der kombinierten FL-Behandlung hindernd in den Weg, zu dessen Gewinnung die Industrie damals noch auf die manuelle Ausschälung der relativ hormonarmen Corpora-lutea aus Tierovarien angewiesen war. Man versuchte also mit Progynon allein zum Ziele zu kommen.

Die auf diese Weise von *Buschbeck* (1934) erzielten Ergebnisse waren, wie auch Tabelle 1 zeigt, recht wenig einheitlich. Es gab Fälle, die selbst nach Injektion bis zu 45 mg Follikelhormon nicht reagierten. während bei anderen Patientinnen schon nach 5 mg sofort eine Blutung auftrat. Bei den meisten Frauen setzten jedoch ungefähr 10—14 Tage nach der letzten Injektion Blutungen ein, die wie echte Regelblutungen aussahen. Es waren im Ganzen damals 53 solche reine Progynon-Blutungen, die beobachtet wurden. Nahm man aber während einer solchen Blutung eine Ausschabung des Uterus vor, so zeigte das gewonnene Endometrium unter dem Mikroskop nur eine verschieden stark ausgeprägte Proliferation, ohne die Zeichen der echten Menstruation, nämlich der zerfallenen Sekretionsschleimhaut mit Schleim und Glykogen in den Drüsen. An einigen Schnitten allerdings war auch eine Auflösung der Schleimhaut in einzelne Zellelemente wie bei der menstruellen Abstoßung andeutungsweise zu erkennen.

Diese Blutungen aus einer Proliferationsschleimhaut darf man also nicht der Menstruationsblutung gleichsetzen. Es kommt hierbei im Ovar unter Einfluß der injizierten Progynonmenge wohl zur regelrechten Follikelreifung mit der entsprechenden Ausbildung der Proliferationsschleimhaut im Uterus, nicht aber zum Follikelsprung und zur Bildung eines Corpus-luteum. Durch das Abfallen des Follikelhormonspiegels im Blut und durch das Fehlen seines Ersatzes in Form des Corpus-luteum-Hormons, fällt der, natürlich auch die Proliferationsschleimhaut erhaltende, hormonale Reiz weg und es kommt zum Abstoßen derselben mit Blutung aus den angerissenen Gefäßen. *Hartmann*, Baltimore hat den ähnlichen Vorgang, als eine bei Affenweibchen regelmäßig im Sommer vorkommende Blutungsform, „non-ovulating-bleedings" genannt.

Inwieweit uns die künstliche Erzeugung solcher „non-ovulating-bleedings" in der Therapie weiter gebracht hat, zeigen diejenigen unserer Fälle, die nur mit Follikelhormon behandelt wurden:

Von Patientin 1 mit 5 war leider keine Antwort zu bekommen.

Bei Patientin 16 bestand die Amenorrhoe schon 9 Monate. Hier trat nach den ersten F_1 keine Blutung auf, wohl aber ver-

spürte die Pat. starke ziehende Schmerzen im Kreuz, wie sonst bei der Periode. Nach einer nochmaligen Serie von 4 mal 10 mg Progynon stellte sich eine ziemlich starke Blutung ein. Spontan sei dann erst nach einem halben Jahr die Periode zweimal gekommen, dann bis heute wieder Amenorrhoe.

Bei Pat. 17, bei der die letzte Periode 13 Monate zurücklag und vorher schon ganz unregelmäßig war, trat auf $F_{2,5}$ zwar eine zweimalige Blutung auf, dann aber blieb die Pat. amenorrhoisch bis heute.

Pat. 18 bekam nach dreijähriger Amenorrhoe 4 mal 10 mg Progynon, ließ sich aber dann nicht mehr sehen und teilte nur nach 2 Jahren mit, daß sie immer noch keine Periode habe.

Anders dagegen in Fall 24. Hier setzte die Periode, nachdem die Pat. fast jedes Jahr im Herbst amenorrhoisch war und zuletzt seit 5 Monaten keine Blutung mehr hatte, nach F_1 stark ein und trat ein halbes Jahr lang spontan auf, hörte dann allerdings wieder auf und wurde erst auf „Pillen" — nach Angabe der Pat. — normal, sodaß dieser Fall, wie auch Fall 25, der ebenfalls nur ein halbes Jahr spontan weitermenstruierte, bei der Bewertung der Dauererfolge zu den Versagern gerechnet wurde.

Guten Erfolg erzielte unsere Behandlung in den folgenden Fällen: In Fall 30 mit 33 traten nach 5—10monatiger Amenorrhoe auf reine Follikelhormoninjektion Spontanzyklen auf.

Bei Fall 34 bestand die Amenorrhoe sogar $1^3/_4$ Jahr und nach F_3 trat eine Blutung auf, die bis heute schon 3 Jahre völlig regelmäßig weiterläuft.

Bei Fall 35 war der Erfolg noch deutlicher: Diese Pat. hatte ein halbes Jahr unregelmäßige Periode, dann 2 Jahre Amenorrhoe, darauf zweimalige Blutung und dann wieder ein halbes Jahr Amenorrhoe. Eine zweimalige Injektion von 10 mg Progynon zeigte keinen Erfolg, dagegen trat auf F_4 innerhalb 8 Tagen injiziert, nach 14 Tagen eine Blutung auf, die sich spontan und regelmäßig bis heute ($2^1/_2$ Jahre) wiederholte.

Das heißt also, daß es gelungen ist, in 6 von 12 Fällen, die durch eine Nachfrage erfaßt werden konnten, durch Zufuhr von Follikelhormon allein, ein spontanes Auftreten und Weiterlaufen des Zyklus zu bewirken, wobei man noch bedenken muß, daß von den 6 „Versagern" 5 nur eine einmalige und da noch zu geringe Spritzenserie bekamen.

Und nun zu der kombinierten Follikel- und Corpus-luteum-Hormonbehandlung. Auch hier sind es leider 9 Fälle (Fall 6 mit 14), die nicht nachkontrolliert werden konnten, immerhin ist bei

diesen bemerkenswert, daß selbst nach jahrelanger Amenorrhoe auf die erste Spritzenserie sofort ein Erfolg eintrat:

In Fall 12 bestand nach zunächst normaler, dann 4 Jahre unregelmäßiger Periode eine Amenorrhoe von $2^1/_2$ Jahren; auf $F_{2,5}L$ trat eine mäßig starke, bei der nächsten Serie F_3L sogar eine starke Blutung auf. Dann wurden ohne Erfolg 15 mg Progynon allein gespritzt. Auf 20 mg Progynon zeigten sich zur Zeit der Menses starke Schmerzen. Auf Zusatz von Corpus-luteum-Hormon (F_1L) erfolgte sofort eine starke Blutung, die nach nochmaligen F_1L Injektionen sogar einmal spontan auftrat. Leider ist die Pat. daraufhin nicht mehr in Behandlung gekommen und ist unbekannt verzogen.

In Fall 13 war nach fünfjähriger Amenorrhoe im Anschluß an eine Geburt, $F_{2,5}L$: + und in Fall 14 trat nach 9 Jahren(!) Amenorrhoe auf F_3L zwar keine, dagegen auf F_5L eine mittelstarke Blutung auf. Leider fuhr die Pat. dann nach Afrika, so daß dieser Fall nicht weiterverfolgt werden konnte.

In Fall 12 und 13 konnte man — wie auch in anderen Fällen z. B. 21, 28 und 44 — wieder die interessante Beobachtung machen, daß die Stärke der erzielten Blutung weitgehend abhängig ist von der Menge des zugeführten Follikelhormons.

In Fall 26 und 27 ist nach 12—15 monatiger Amenorrhoe nach den ersten Spritzen die Periode aufgetreten und nach der letzten Spritzenserie war sie etwa ein halbes Jahr lang normal, wurde dann unregelmäßig oder blieb wieder aus. In der noch folgenden Tabelle sind diese deshalb unter den negativen Dauererfolgen aufgeführt.

In den folgenden 4 Fällen hielt das Auftreten von Spontanblutungen länger an.

In Fall 28 war die Periode 8 Jahre lang immer sehr schwach und unregelmäßig, meist lag eine Pause von 3 Monaten dazwischen. Nach $F_{3,5}L$ erfolgte eine starke Blutung, die sich ein ganzes Jahr lang regelmäßig wiederholte, dann aber bis heute (4 Jahre lang) nur etwa alle 6—8 Wochen auftrat.

In Fall 29 verhalfen unsere Einspritzungen nach achtmonatiger Amenorrhoe zu einer regelmäßigen Menstruation für $3^1/_2$ Jahre, dagegen trat eine normale Periode bei Fall 21 erst nach Zusatzbehandlung mit „Salz-Fußbädern" ein. Infolgedessen ist dieser Fall wie schon Fall 24 nicht zu den Dauererfolgen gerechnet. Zu diesen zählen die Fälle 30 mit 45. Hiervon sind Fall 30 mit 35 als reine Progynonfälle schon aufgeführt. Auch bei den restlichen Fällen, bei denen die Amenorrhoe 3 Monate bis $2^1/_4$ Jahre be-

stand, hatte unsere kombinierte Progynon-Proluton-Behandlung vollen Erfolg, d. h. die Pat. hatten nach der letzten Spritze bis zu Beantwortung unserer Anfrage regelmäßig ihre Periode. Diese Beobachtungszeit erstreckte sich in einigen Fällen über 4 Jahre. In Fall 45 bestand nach einer Geburt mit anschließendem Puerperalfieber eine Amenorrhoe von $2^1/_4$ Jahren. Nach den mehrmaligen Injektionen trat dann die Periode regelmäßig — bis heute schon $3^3/_4$ Jahre lang — auf.

Zum besseren Ueberblick seien die Ergebnisse nochmal in Tabelle 2 zusammengefaßt:

Tab. 2. Ergebnis der Hormonbehandlung bei 45 Patientinnen mit sek. Amenorrhoe.

Gruppe	Erfolg	Fall	Anzahl	Dauererfolge
1	Teilerfolge, Dauererfolg?	1 mit 14	14	nicht verwertbar
2	Kein Dauererfolg: —	15 mit 23	9	13 — = 42%
3	unter 1 J. Dauererf.: ±	24 mit 27	4	
4	über 1 J. Dauererf.: (+)	28 mit 29	2	18 + = 58%
5	Dauererf: +	30 mit 45	16	

Nimmt man also Gruppe 2 und 3 und Gruppe 4 und 5 zusammen, so ergibt sich, daß von 31 Pat., die nach der Hormonbehandlung ihrer Amenorrhoe über längere Zeit beobachtet werden konnten, 13 ihre Periode entweder gar nicht oder nur einige Male spontan bekamen, dann aber amenorrhoisch blieben, während 18 Pat. mitteilten, daß sie nach der letzten Spritze nun schon mehrere Jahre regelmäßig und ohne Beschwerden ihre Periode hätten.

Bei den 13 negativen Fällen ist zu bedenken, daß 6 (in der Aufstellung mit einem * bezeichnet) nur eine ungenügende Spritzenserie bekamen (unter F_4), die wohl ausreichte zur Erzielung einer einmaligen Blutung, aber nicht genügte, um spontan den Zyklus in Gang zu bringen. Dem mag man entgegenhalten, daß ja auch bei den positiven Ergebnissen verschiedene Fälle sind, die nach einmaligem Aufbau spontan weitermenstruierten. Bei all die-

sen bestand aber, wie man sieht, vor der Behandlung nur eine verhältnismäßig kurzdauernde Amenorrhoe (3—8 Monate) mit Ausnahme Fall 34, während bei den 6 negativen Fällen in der Mehrzahl die Amenorrhoe länger als ein Jahr dauerte.

Ueberhaupt ist es von Interesse, unsere Ergebnisse bezüglich der Dauer der vorausgegangenen Amenorrhoe zu prüfen.

In den folgenden Tabellen 3 und 4 sind deshalb die 31 verwertbaren Amenorrhoefälle unterteilt in Fälle mit einer Dauer der Amenorrhoe unter ein Jahr bzw. über ein Jahr.

Tab. 3 Amenorrhoedauer unter 1 Jahr.

Behandlung	Fälle	+	—
mit F	7 (5)	4 (4)	3 (1)
mit FL	10 (10)	9 (9)	1 (1)
zusammen:	17 (15)	13 (13)	4 (2)

Tab. 4 Amenorrhoedauer über 1 Jahr.

Behandlung	Fälle	+	—
mit F	5 (1)	2 (1)	3 (0)
mit FL	9 (9)	3 (3)	6 (6)
zusammen:	14 (10)	5 (4)	9 (6)

Die in Klammern beigefügten Zahlen sind die Ergebnisse der ausreichend behandelten, das heißt ohne die mit * versehenen Fälle.

Wenn man diese als die endgültigen Zahlen annimmt, so sehen wir, daß die Hormontherapie bei der sekundären Amenorrhoe, wenn sie unter 1 Jahr gedauert hat, an der Würzburger Klinik in 13 von 15 Fällen (= 87%) zum spontanen Weiterlaufen des Zyklus geführt hat.

Bei einer Amenorrhoedauer über 1 Jahr gelang es dagegen nur in 4 von 10 Fällen (= 40%) den Spontanzyklus in Gang zu bringen.

Vergleicht man diese Werte mit den bis jetzt bekanntgewordenen Ergebnissen anderer Hormontherapeuten (Tab. 5), so kann man — obwohl ein solcher Vergleich immer unvollständig ausfallen wird, da bei jedem unter anderen Bedingungen gearbeitet wird und das Zahlenmaterial zu klein ist — doch sehen, daß, von

Siegert abgesehen, der seine Präparate peroral gegeben hat, doch erstaunlich gleichartige Ergebnisse erzielt wurden.

Tab. 5

	über 1 Jahr	unter 1 Jahr
Kaufmann	21 davon + : 9 = 43%	9 davon + : 8 = 89%
Siegert (peroral)	7 davon + : 0 = 0%	9 davon + : 5 = 55%
Neumann	9 davon + = 3 = 33%	—
Buschbeck	10 davon + : 4 = 40%	15 davon + : 13 = 87%

Man kann somit wohl sagen, daß fast jede sekundäre Amenorrhoe, wenn sie nicht schon zu lange andauert, durch die Hormontherapie geheilt werden kann. Dauert sie aber schon länger (d. h. über 1 Jahr), so wird es auch hier gelingen, durch entsprechend längere Behandlung ein spontanes Weiterlaufen des Zyklus zu veranlassen und mit wachsender Erfahrung werden wir noch bessere Ergebnisse erzielen.

Zusammenfassung.

Es wird zunächst eine Zusammenstellung der heutigen Kenntnisse auf dem Gebiete der Sexualhormone gebracht, dann an 45 Fällen von sekundärer Amenorrhoe, die an der Würzburger Universitäts-Frauenklinik mit Follikelhormon (Progynon B oleosum) und Corpus-luteum-Hormon (Proluton) behandelt wurden, gezeigt, daß, nachdem 14 nicht verwertet werden können, von den restlichen 31 Fällen, 18 noch nach 1 bis 4 Jahren regelmäßig weitermenstruierten. Nach Abzug der ungenügend behandelten Fälle verblieben 25 Fälle, von denen bei 15 eine Amenorrhoe unter einem Jahr bestand, die in 13 Fällen geheilt wurde, während von den übrigen 10, mit einer über ein Jahr dauernden Amenorrhoe nur 4 das spontane Weiterlaufen des Zyklus mitteilen konnten.

Schrifttum.

Abel: Ueber die Hormontherapie in der Geburtshilfe und Gynäkologie. Ther. d. Gegenwart 1933/74.

Adler: Zur Physiologie und Pathologie der Ovarialfunktion. Arch. Gyn. 1912/95.

— — —: Ueber den Antagonismus zwischen Follikel und Corpus luteum. Zbl. Gyn. 1916/30.

— — —: Hormontherapie in der Gynäkologie. Wien. klin. Wschr. 1934.

Albrecht: Die Abhängigkeit der Eierstocksfunktion vom endokrin-vegetativen System. Zur Hormonbehandlung der Amenorrhoe. Mtschr. Geb. 1937/104.

Allen, Doisy: An ovarian hormone: Preliminary report on its localisation, extraction and partial purification and action in test animals. J. of americ. med. assoc. 1923/81/S. 819.

— — —: Continuation of secretion of the ovarian follicular hormone by the human corpus luteum. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1925/22/2.

Allen, Ellis: The effect of ultraviolett rays on the hormone of the ovarian follicle and placenta. J. of the americ. med. assoc. 1925/85/2.

Allen, Pratt, Doisy: The ovarian follicular hormone, its distributation in human genital tissues. J. of the americ. med. assoc. 1925/85/6.

Allen: The time of ovulation in the menstrual cycle of the monkey, Macasus rherus. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1926/23/5.

Anselmino, u. a.: Studien zur Physiologie der Milchbildung. Zbl. Gyn. 1936/S. 7 u. 501.

Aschheim: Referat. Ges. f. Geb. u. Gyn. Berlin. Zbl. Gyn. 1916/11.

— — —: Zondek: Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren. Klin. Wschr. 1927/6/28.

— — —: Weitere Untersuchungen über Hormone und Schwangerschaft. Das Vorkommen der Hormone im Harn der Schwangeren. Arch. Gyn. 1927/132 Kongr. ber.

— — —, Hohlweg: Ueber das Vorkommen östrogener Wirkstoffe in Bitumen. Dtsch. med. Wschr. 1933/S. 12.

— — —: Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn 1933.

Aschner: Der Einfluß der Hypophyse auf die weibl. Geschlechtsorgane. Med. Klinik 1924/S. 16/81.

— — —: Gynäkologie und innere Sekretion. Grenzgebiete der inn. Sekr. 1927/4.

Böhm: Die Behandlung der Amenorrhoe. Leipzig, Diss. 1935.

Baer: Die Stellung des Ovariums im endokrinen System. Klin. Wschr. 1927/6/34.

Batisweiler: Placentarextrakt Progynon (Schering-Kahlbaum) bei Menstruationsstörungen und Kastrationsfolgen. Zbl. Gyn. 1928.

Bencan, u. a.: Sur les hormones sexuelles de la femelle. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1927/97/21.

Benthin: Die Behandlung der Amenorrhoe und Oligomenorrhoe. Ztschr. ärztl. Fortbildung 1934/31.

Berblinger: Die Störungen der inneren Sekretion der Keimdrüsen und die Sexualhormone. Klin. Wschr. 1928/2.

Bickel: Die Behandlung der ovariellen Insuffizienz nach Kaufmann. Rev. Obstetr. 1937/17/S. 48.

Biedl: Ueber die Wirkstoffe des Ovars. Arch. Gyn. 1927/132 Kongr. ber.

— — —: Ueber das Hormon des Hypophysenvorderlappens. Endokrin. 1928/2.

— — —: Die funktionelle Bedeutung der einzelnen Hypophysenanteile. Endokrin. 1929/3.

Bishop, Hampson: Studies in clinical endocrinolology. I. Amenorrhoea. Guy's Hosp. Rep. 1936/86/S. 377.

Blotevogel, Dohrn, Poll: Ueber den Wirkungswert weiblicher Sexualhormone. Med. Klin. 1926/22/35.

— — —: Zur Biologie der Sexualhormone. Dermatol. Wschr. 1927/85/38.

Bracht: Die Behandlung des habituellen Abortes. Ther. Gegenwart 1933 S. 551.

Braun: Ueber Ovarialhormone unter besonderer Berücksichtigung von Sistomensin und Agomensin. Dtsch. med. Wschr. 1926/52/40.

Burger: Hormonbehandlung in der Frauenheilkunde. Orv. Hetil. 1937.

Buschbeck: Die Hormontherapie der Amenorrhoe. Mschr. Geb. u. Gyn. 1933/95.

— — —: Ergebnisse moderner Ovarialhormontherapie. Verh. d. Phys. Med. Ges. Würzburg, N. F. Bd. 59.

— — —: Neue Wege der Hormontherapie in der Gynäkologie. Dtsch. med. Wschr. 1934/11.

— — —: Fortschritte der gynäkologischen Hormontherapie. Mtschr. Geb. u. Gyn. 1935/98.

— — —: Ergebnisse der Therapie mit Keimdrüsenhormonen. Arch. Gyn. 1938/166/S. 233.

— — —: Klinische Untersuchungen über die therapeutische Anwendung von Sexualhormonen in der Frauenheilkunde. Ztschr. Geb. u. Gyn. 1938/177/2.

Butenandt: Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon. Weidmann'sche Buchhandlung, Berlin, 1931.

— — —: Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Sexualhormone. Wien. klin. Wschr. 1934/S. 897 u. 934.

— — —: Ergebnisse und Probleme in der biochemischen Erforschung der Keimdrüsenhormone. Naturwissenschaft 1936.

— — —: Chemische Beiträge zur Physiologie der Keimdrüsenhormone. Z. ärztl. Fortbildung 1937/34/S. 9.

Caffier: Ovarialhormonwirkungen an der menschlichen Tube. Arch. Gyn. 1938/166/S. 233.

Champy, Keller: Contribution à l'étude des hormones séxuelles femelles. Arch. de Morph. 27.

Clauberg: Die Wirksamkeit des Luteohormones, des spezifischen Hormones des Corpus-luteum, am menschlichen Uterus. Zbl. Gyn. 1932/S. 2460.

— — —: Die weiblichen Sexualhormone in ihren Beziehungen zum Genitalzyklus und zum Hypophysenvorderlappen. Julius Springer 1933.

— — —: Nachweis der Wirkung künstlich zugeführten Luteohormons am menschlichen Uterus. Zbl. Gyn. 1933/S. 1461.

— — —: Akute „Vorderlappen"-hormonwirkung am Ovar und deren diagnostische und therapeutische Ausnutzung. Dtsch. med. Wschr. 1933/S. 525.

— — —: Hormonale Störungen bei der Frau. Med. Welt 1934/S. 285.

— — —: Ovarium, Hypophyse und Schwangerschaft in ihren Beziehungen zur Frauenheilkunde. Veit-Stöckel, Handbuch der Gynäkologie 1936/Bd. IX.

— — —: Ein neuer mitbedingender Faktor für die Ursache des Follikelsprungs und seine therapeutische Ausnutzung. Vortrag Ges. f. Gyn. Berlin 1937.

— — —: Künstlich erzeugtes Tubenwachstum, ein mitbedingender Faktor bei der Behebung von Sterilität durch Follikelhormon. Zbl. Gyn. 1938/S. 1038.

Corner: The relation between menstruation and ovulation in the monkey. Its possible signifiance for man. J. americ. med. assoc. 1927/89/22.

— — —: Physiology of the corpus luteum. Americ. J. of Physiol. 1928/86 u. 1929/88.

— — —: Die therapeutische Anwendung des Corpus-luteum-Hormons. J. americ. med. assoc. 1937.

Courrier: Les hormones ovariennes. Rev. franç. d'endocrinol. 1925/32.

Coward, Burn: The variation in the unit of the oestrus-producing hormone. J. of physiol. 1927/63/3.

Dahlberg: Eine Theorie über den Uniovulationsmechanismus mit spezieller Berücksichtigung der hormonalen Wirkung des Follikulins. Klin. Wschr. 1930/S. 1298.

Damm: Menstruation bei einer kastrierten Frau nach Behandlung mit Ovarienhormonen. Zbl. Gyn. 1934/S. 1682.

Dannreuther: Corpus luteum Organotherapy in clinical praktice. J. of amer. med. Assoc. 1914/31.

Dawson: Menstrual bleeding and the funktion of the corpus luteum. Med. journ. of Australia 1927/2/15.

Dickens, Dodds, Wright: Observations upon the preparation and standartisation of the ovarian hormone. Biochem. journ. 1925/19/5.

Dohrn, u. a.: Tokokinine, Stoffe mit Sexualhormonartiger Wirkung aus Pflanzenzellen. Med. Klin. 1926/S. 1417.

— — —: Zur Biologie des weiblichen Keimdrüsenhormons. Wien. klin. Wschr. 1928/II.

— — —, Faure: Ueber die Ausscheidungen des weiblichen Sexualhormones. Klin. Wschr. 1928/7/20.

— — —, Hohlweg: Hormonale Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen. Verh. 2. int. Kongr. Sexualforschung. 1931/S. 436.

Doisy, u. a.: The extraktion and some properties of an ovarian hormone. J. of biol. chem. 1924/61/3.

— — —, u. a.: Some chemical and physiological properties of the hormone of the liquor folliculi. Endocr. 1926/10/3.

— — —, u. a.: The crystals of the follicular ovarian hormone. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 1930/27.

Dunn: Hormonic induction of menstruation in amenorrheas of from three months' to nine years' duration. Americ. J. obstetr. 1935/30.

Effkemann: Hormonale Therapie der ungenügenden Laktation bei der Frau. Zbl. Gyn. 1937/S. 2686.

Ehrhardt: Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über Hormone des Hypophysenvorderlappens. Arch. Gyn. 1932/148/S. 235.

Evans, Long: Anat. record. 1921/21/1.

Eymer: Der gegenwärtige Stand der Lehre von den Sexualhormonen. Dtsch. med. Wschr. 1934/S. 27.

Faust: Ueber weibliche Sexualhormone. Schweiz. med. Wschr. 1928/55/28.

Fauvet: Die Bedeutung des Hypophysenhinterlappens für die Lactation. Klin. Wschr. 1932/S. 377.

— — —: Studien über die Entwicklung der Milchdrüsen. Mon. Geb. u. Gyn. 1938/S. 114.

Fellner: Die innere Sekretion des Ovariums. Arch. Gyn. 1923/120.

— — —: Ueber die wirksamen Substanzen des Corpus luteum und der Placenta. Dtsch. med. Wschr. 1924/50/40.

— — —: Fortschritte und Fehler der ovariellen Hormontherapie. Med. Klin. 1932/II.

Fels: Untersuchungen über das Ovarialhormon im Blute Gravider und Nichtgravider. Klin. Wschr. 1926/5/50.

— — —: Die Sexualhormone im Blute. Arch. Gyn. 1927/130/4.

— — —: Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarium. Wien. klin. Wschr. 1928/S. 1225.

Fevold, Hisaw, Hellbaum, Hertz: Sex hormones of the anterior lobe of the hypophysis. Americ. J. of Physiol. 1933/S. 710.

Fleischer, Hirsch-Tabor: Zur Therapie der Menstruationsstörungen, Dtsch. med. Wschr. 1928/54/12.

Flesch: Die biologische Bedeutung des brunsterregenden Ovarialhormons. Münch. med. Wschr. 1928/75/25.

— — —: Betrachtungen zu den neueren Forschungsergebnissen über das weibliche Sexualhormon. Fortschr. d. Med. 1926/45/3.

Fogel: Die Behandlung der ovariellen Hypofunktionen. Gyögy szat 1926/66/28.

Frank, u. a.: The occurence and present chemical status of the female sex hormone. Endocrin. 1926/10/3.

Fränkel: Ueber das weibliche Sexualhormon. Dtsch. med. Wschr. 1927/53/50—51.

— — —: Physiologie der weiblichen Genitalorgane. Halban-Seitz: Biologie und Pathologie des Weibes. 1924/1.

— — — Fonda: Ueber das Hormon (Geschlechtsstoff) der Placenta und des Corpus luteum, sowie die Lipoide des Corpus luteum. Biochem. Ztschr. 1923. 141/4—6 u. 142/4—6.

Gauß, Buschbeck: Moderne Therapie mit Ovarialhormonen. Arch. Gyn. 1934/156/1—2.

Geller: Die Hormontherapie in der Gynäkologie. Ther. d. Gegenwart 1934/75.

Gerhardt: Hormonale Behandlung der Menstruationsstörungen. Ginek. polska 1931/10.

Gobert: Recherches histologiques sur le cycle menstruel de la femme. Paris, Louis Arnette 1927.

Grab: Vitamine und Hormone. Münchn. med. Wschr. 1937/18/19.

Gragert: Zur Hormontherapie bei oligohormonaler, sekundärer Amenorrhoe. Zbl. Gyn. 1932.

Graves: Ovariantherapy. J. of americ. med. assoc. 1927/89/16.

Gutherz: Zur Frage nach der Spezifität der Sexualhormone. Arch. Frauenheilkunde und Konstitutionsforsch. 1926/12/5.

Hallion: La sécrétion interne des ovaires. J. méd. franc. 1928/14/8.

Hartmann: Zur Kenntnis des Ovarialhormons. Klin. Wschr. 1926/5/46 u. Biochem. Ztschr. 1926/175/1—3.

Heidler: Was kann die Hormontherapie bei gynäkologischen Erkrankungen leisten? Wien. klin. Wschr. 1934/II.

Heijmanns: Die Behandlung von Amenorrhoe und Oligomenorrhoe mit Ovarialhormonen. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1936.

Herrmann: Ueber eine wirksame Substanz im Eierstock und in der Plazenta. Mtschr. Geb. u. Gyn. 1914/41/1.

— — —: Hormontherapie in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Wien. med. Wschr. 1923/37/45—46.

Heuer: Der Ovulationstermin bei der vierwöchentlichen Regelblutung. Kiel, Diss. 1935.

Hirsch-Hoffmann: Ueber die hormonale Therapie der Amenorrhoe. Zbl. Gyn. 1932/S. 2146.

Hisaw, Meyer, Fevold: Production of a premenstrual endometrium in castratet monkeys by ovarian hormones. Ber. Geb. u. Gyn. 1930/18/S. 308.

Hofstätter: Die Prognose der Funktionsschwäche der Ovarien, mit besonderer Berücksichtigung der Amenorrhoe. Arch. Gyn. 1925/127/1.

Hohlweg, Dohrn: Ueber die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen. Klin. Wschr. 1932/S. 233.

— — —, Junkmann: Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wschr. 1932/S. 321.

Hotta: Ueber das weibliche Sexualhormon. Dtsch. med. Wschr. 1927/53/51.

Iscovesco: Lipodes Homo — Stimulants de l'ovaire et du corps jaune. Zbl. f. die ges. Gyn. u. Geb. 1914/5/108.

Kaufmann: Umwandlung der Uterusschleimhaut einer kastrierten Frau aus dem atrophischen Stadium in das der sekretorischen Funktion durch Ovarialhomone. Zbl. Gyn. 1932/S. 2058.

— — —: Echte Menstruation bei einer kastrierten Frau durch Zufuhr von Ovarialhormone. Zbl. Gyn. 1933/42.

— — —: Echte menstruelle Blutungen bei kastrierten Frauen nach Zufuhr von Follikel- und Corpus-luteum-Hormon. Klin. Wschr. 1933/S. 217.

— — —: Die Behandlung der Amenorrhoe mit hohen Dosen der Ovarialhormone. Klin. Wschr. 1933/40.

— — —: Menstruation durch künstliches Corpus-luteum-Hormon. Klin. Wschr. 1935/S. 778 u. Zbl. Geb. 1935/S. 122.

— — —: Therapeutics with Ovarialhormones. J. Obstetr. 1935/S. 409.

— — —: Beitrag zur Theorie der menstruellen Blutung. Zbl. Gyn. 1935/S. 1508.

— — —: Die therapeutische Anwendung der weiblichen Keimdrüsenhormone. Dtsch. med. Wschr. 1935/S. 861.

— — —: Die Behandlung der Eierstocksinsuffizienz durch Keimdrüsenhormone. Arch. Gyn. 1938/166/113.

Knab: Beiträge zur Behandlung ovariell bedingter Blutungen mit dem Hormon des Corpus luteum. Zbl. Gyn. 1933/S. 987.

Koch: Hormontherapie in der Gynäkologie unter besonderer Berücksichtigung einiger Fälle an der Marburger Universitäts-Frauenklinik. Marburg, Diss. 1935.

Kochmann: Ueber weibliche Sexualhormone. Würzburger Abh. 1928/5.

Kosminski: Zeitgemäße Ovarialhormontherapie. Fortschr. in der Ther. 1928/4.

Koenig: L'hormonotherapie en gynécologie. Rev. méd. Suisse rom. 1936/56.

Kurzrok, u. a.: The treatment of amenorrhoe with large doses of estrogenic hormone. Am. J. Obstetr. 1935/29.

Laqueur, u. a.: Ueber ein weibliches Sexualhormon, im besonderen das Menformon. Verschiedene Abhandlungen in der Klin. Wschr. 1926/27 u. Dtsch. med. Wschr. 1926/27.

Lindemann: Beiträge zur biologischen Bedeutung der Lipoide besonders für die Sexualfunktion des Weibes. Habil. Schrift 1915.

Loeser: Die Wirkung von Hypophysenvorderlappenpulver auf das Ovarium. Naunyn-Schmiedebergs Arch. 1930/S. 377.

— — —: Künstliche Menstruation durch Zuführung von Ovarialhormonen bei einem Fall von hypoplastischem Genitale mit primärer Amenorrhoe. Zbl. Geb. 1933/104/S. 516.

— — —: Vortrag in der Ges. Gyn. u. Geb. Berlin 1933. Ztschr. Geb. u. Gyn. 105.

— — —: Artificial production of menstruation with ovarian hormones in cases of primary and secondary amenorrhea. J. of Obstetr. 1934/1.

Loewe, Lang: Mitteilungen über weibliche Sexualhormone. Biochem. Ztschr. 1927/180/1.

— — —: Ueber weibliche Sexualhormone. Ztschr. ges. exp. Med. 1926/51 u. Klin. Wschr. 1926/5.

— — —: Ueber einige Wirkungskennzeichen und Wirkungsbedingungen eines Ovarialhormons. Zbl. Gyn. 1925/49/31.

Long, Evans: The oestrus cycle in the rat. Mem. Univ. Calif. 1922/6/S. 98.

Lubarsch-Henke: Handbuch d. spez. path. Anatomie und Histologie. Weibliche Geschlechtsorgane. 3. Teil: Die Krankheiten des Eierstocks. 1937.

Mahnert, Siegmund: Ovarialhormon und Ei. Zbl. Gyn. 1927/51/26.

— — —: Hypophysenvorderlappen und Ovarium. Zbl. Gyn. 1928/28 u. 1930/ S. 2883.

— — —, Siegmund: Störung des Zyklus durch Hyperhormonisierung. Mt.-Schr. Geb. 1930/84/S. 91.

Marsalek: Zur hormonalen Behandlung der Amenorrhoe. Biol. Listy. 1935/20.

Maurizio: Cinque anni di ormonterapia nel campo ginecologico. Atti Soc. ital. Obstetr. 1932/30.

Mavromati: Die Hormonbehandlung der Hypomenorrhoe und der Amenorrhoe. Gynecol. 1933/3.

Meyer: Zur Lehre von der Ovulation und der mit ihr in Beziehung stehenden normalen und pathologischen Vorgänge am Uterus, nebst Bemerkungen zur Hormonlehre. Ztschr. Geb. u. Gyn. 1918/83.

— — —: Ueber das Stadium proliferationis s. hyperaemicum, sowie über den Begriff und die Abgrenzung des Blütestadiums des Corpus luteum beim Menschen. Arch. Gyn. 1932/S. 315.

— — —: Ueber das Stadium der Proliferation des jungen Corpus luteum beim Menschen. Zbl. Gyn. 1932/S. 1202.

— — —: Ueber die Funktion des Ovariums, insbesondere des Corpus luteum. Ber. Gyn. u. Geb. 1934/2/S. 241.

Mikuliczs-Radecki: Die praktische Bedeutung der Hormonbehandlung in der Gynäkologie. Umfrage und Aussprache. Med. Klin. 1934/29/31.

Murken: Klinische Versuche mit Ovarialhormon. Zbl. Gyn. 1928/52/6.

Matteace: Appunti di endocrinologia sessuale femminile. Amenorrea e ormonterapia. Ann. Ostetr. 1936/58.

Nawrath: Ein Beitrag zur Behandlung ovarieller Krankheitsbilder mit Corpus-luteum-Präparaten. Breslau, Diss. 1919.

Neumann: Morphologische Untersuchungsmethoden der Eierstöcke. Klin. Wschr. 1931.

— — —: Hormontherapie in der Gynäkologie. Med. Klin. 1935/S. 569.

— — —: Die Therapie mit weiblichen Keimdrüsenhormonen. Med. Klin. 1936/S. 79.

Novak, Last: Klinische Erfahrungen mit Progynon, einem hochwertigen weiblichen Sexualhormon. Med. Klin. 1928/II.

— — —: A summarizing appraisal of gynecological endocrinology and organotherapy. Internat. Clin. 1933/43.

Pankow: Zur Frage des häufigen Versagens der Hormontherapie in der Gynäkologie. Münchn. med. Wschr. 1933/I.

Papanicolaou: A specific inhibitory hormone of the corpus luteum. Its contrast with the female sex-(follicular)hormone. J. of the americ. med. assoc. 1926/86/S. 1422.

— — —: The production of certain distinct types of reaktions by the use of ovarian extracts. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1924/22/2.

Parkes: The internal secretion of the ovary. Proc. of the roy. soc. of med. 1927/20/10.

Pazourek: Mißerfolge bei der gynäkologischen Hormonbehandlung. C. gyn. 1936/1.

Pratt, Allen: Clinical tests of the ovarian follicular hormone. J. of the americ. med. Assoc. 1926/86/26.

— — —: Clinical use of ovarian hormone (Theoline). Verh. 2. int. Kongr. f. Sex. forsch. 1931/S. 498.

— — —: Ovarian therapy. Endokrin. 1932/16/S. 45.

Rodecurt: Spontanheilungen langjähriger sekundärer Amenorrhoen. Zbl. Gyn. 1937/S. 1766.

Rydberg: Einige Fälle von irregulärer Hyperplasie und sekundärer Amenorrhoe, die mit gonadotropem Hormon behandelt wurden. Ugeskr. Laeg. 1937.

Schatz: Ueber das weibliche Sexualhormon. Mtschr. Geb. u. Gyn. 1927/77/5.

Scheidt: Erfahrungen mit der Ovarialhormontherapie bei Amenorrhoe und Dysmenorrhoe. Zbl. Gyn. 1932/S. 2615.

Schoeller: Neuere Arbeiten auf dem Hormongebiet. Dtsch. med. Wschr. 1932/S. 1531.

Schroeder: Der mensuelle Genitalzyklus des Weibes und seine Störungen. Handbuch Veit-Stöckel I/1928.

— — —: Die klinischen Anwendungsgebiete der Sexualhormonpräparate. (Ihre klinischen Teste). Dtsch. med. Wschr. 1929/I.

— — —, Buschbeck: Der mensuelle Zyklus im hysteroskopischen Bild. Arch. Gyn. 1933/156/1, 2.

— — —: Gynäkologische Blutungen. Pathogenese und Diagnose. Arch. Gyn. 1933/156.

— — —: Die normale und krankhafte Ovarialfunktion. Verh. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 1934/295.

Schultze-Rhonhof und F. Müller: Zur Frage der gondotropen Vorderlappenhormone A und B. Arch. Gyn. 1938/116/S. 180.

Scipiades: Ueber die innere Sekretion des Eierstockes. Arch. Gyn. 1918/108.

Siebke: Ergebnisse von Mengenbestimmungen des Sexualhormons. Zbl. Gyn. 1929/S. 2450 und 1930/26.

— — —: Diagnose und Therapie bei Genitalblutungen der Frau außerhalb der Menstruation. Med. Klin. 1934/S. 149 u. 305.

— — —: Grundriß der Hormonlehre in der Gynäkologie. Zbl. Gyn. 1937/S. 2485.

Siegmund: Der monatliche Zyklus und seine hormonale Beeinflussung. 1. u. 2. Teil. Wien. klin. Wschr. 1928/41/6.

— — —: Ueber den Einfluß des Hypophysenvorderlappens auf den Ablauf der Sexualfunktion. Zbl. Gyn. 1928/S. 1189.

— — —: Ueber die Ursachen der Periodik des Zyklus. Arch. Gyn. 1930/S. 221.

Siegert: Erfahrungen und Ergebnisse mit der Hormonbehandlung weiblicher Genitalstörungen. Zbl. Gyn. 1933/107.

Smith: The disabilities caused by hypophysektomy and their repair. Ber. Gyn. u. Geb. Bd. 12/S. 346.

Steinach, u. a.: Ueber die biologischen Wirkungen des weiblichen Sexualhormons. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1928/219/2.

Stemmer: Ueber synthetisches Proluton. Zbl. Gyn. 1937/S. 2592.

Stoekel: Handbuch der Gynäkologie 9. Bd. 1936/3. Aufl.

Stöckl: Ueber die Hormonbehandlung der Ovarialinsuffizienz mit besonderer Berücksichtigung der Behandlungsergebnisse bei Anwendung von „Oestron". Ginek. polska 1936/15.

Stockard-Papanicolaou: The existence of typical oestrus cycle in the guinea pig with study of its histological and physiological changes. Amer. J. of anat. 1917/22/S. 225.

Straßmann: Die Anregung der Menstruation bei Fehlen oder Unterfunktion der Ovarien. Med. Welt 1934/S. 585.

Tabei: Ueber die Therapie der Amenorrhoekranken mit Follikelhormon, zugleich ein Beitrag zur Ausscheidung des Hormons im Harn. Mitt. jap. Ges. f. Gyn. 1935/30.

Tamis: Management of secondary amenorrhea of functional origin. Amer. J. Obstetr. 1936/32.

Teel, Harold, Cushing: The separate groth — promoting and gonadstimulating hormones of the anterior hypophysis. An historical review. Endokrin. 1930/6/S. 401.

Tietze: Zur Frage der cyklischen Veränderungen des menschlichen Tubenepithels. Zbl. Gyn. 1929/1.

— — —: Vergleichende Biologie und Pathologie der Sexualzyklen. Zbl. Gyn. 1933/S. 2834.

— — —: Ueber periodische, nicht menstruelle Blutungen. Arch. Gyn. 1933/S. 35 u. 46.

— — —: Die Follikelpersistenz mit glandulärer Hyperplasie des Endometriums in klinischer und anatomischer Beziehung. Arch. Gyn. 1934/S. 525 u. Fortsetzung in Ztschr. Geb. 1934/S. 79.

Truffi: L'azione del liquido follicolare e la secrezione interna dell'ovaio. Boll. d. soc. di biol. sperim. 1926/1/5.

— — —: Liquido follicolare e ormone ovarico. Arch. di scienze biol. 1927/10/1—2.

Tschertok: Sur la thérapie hormonale des amenorrhées: Ses lois fondamentales. Gynéc. et obstetr. 1934/30.

— — —: Zur Diagnose und Therapie der Amenorrhoe. Mtschr. Geb. u. Gyn. 1936/102/4.

Tschirdewahn: Ueber Ovulation, Corpus luteum und Menstruation. Ztschr. Geb. u. Gyn. 1921/83.

Tachezy: Hormonbehandlung in der Gynäkologie. Cas. lek. cesk. 1933/S. 1284.

Tscherne: Arch. Gyn. 1938/116/S. 243.

Uhlmann: Zur Kritik der Wertbestimmungsmethoden für Ovarialhormone. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1927/55/3—4.

Wagner: Corpus luteum und Amenorrhoe. Zbl. Gyn. 1928/52/I.

— — —: Physiologie und Pathologie der innersekretorischen Funktionen der weiblichen Keimdrüsen. Med. Klin. 1935/S. 1029.

Walle: Ein Beitrag zur Wirkung des Ovarialhormons. Zbl. Gyn. 1927/31/41.

Weinzierl: Die praktische Bedeutung der Hormonbehandlung in der Gynäkologie. Med. Klin. 1934/2.

Weiß: Hormontherapie bei Blutungsanomalien. Zbl. Gyn. 1932/S. 2612.

Westmann: Ueber die hormonale Funktion des unbefruchteten Eies. Arch. Gyn. 156.

Wichern: Ein klinischer Beitrag zur Frage der Ovarialhormone. Klin. Wschr. 1926/5/40.

Wiesner: Die Phasennatur des Sexualzyklus. Arch. f. Frauenk. u. Konst. forsch. 1927/13/3—4.

— — —: The hormones and their control of the reproductive system. Ber. Gyn. u. Geb. 18/99.

Winter: Beitrag zur Prognosestellung und Behandlung der sekundären Amenorrhoe. Med. Klin. 1934/2.

Wintz: Experimentelle Untersuchungen zur inneren Sekretion von Corpus luteum und Plazenta. Dtsch. med. Wschr. 1924/50/3.

Zacherl, Tapfer: Die Hormontherapie in der Gynäkologie und ihre Grundlagen. Wien. klin. Wschr. 1936/I.

Zangemeister: Lehrbuch der Geburtshilfe. 1927.

Zondek, Aschheim: Experimentelle Untersuchungen über die Funktion und das Hormon des Ovariums. Klin. Wschr. 1925 4 29 u. Arch. Gyn. 1925/127.

— —: Hypophyse und Keimdrüsen. Arch. Fr. u. Konst. forsch. 1925/11/1.

— — —, Brahn: Ueber die Darstellung des Ovarialhormons in wässriger Lösung. Klin. Wschr. 1925/4/51.

— — —, Aschheim: Zur Funktion des Ovariums. Klin. Wschr. 1926/5/10.

— — —, Aschheim: Der Scheidenzyklus der weißen Maus als Testobjekt zum Nachweis des Ovarialhormons. Technik und Fehlerquellen. Klin.Wschr. 1926/5/22.

— — —: Das Ovarialhormon und seine klinische Anwendung. Klin. Wschr. 1926/5/27.

— — —, Aschheim: Das Hormon des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wschr. 1927/6/S. 248.

— — —, Aschheim: Hypophysenvorderlappen und Ovarium. Beziehungen der endokrinen Drüsen zur Ovarialfunktion. Arch. Gyn. 1927/30/1.

— — —: Darstellung des weiblichen Sexualhormons aus dem Harn, insbesonders dem Harn von Schwangeren. Klin. Wschr. 1928/7/11.

— — —, Aschheim: Das Hormon des Hypophysenvorderlappens. Darstellung, chemische Eigenschaften, biologische Wirkungen. Klin. Wschr. 1928/7/18.

— — —: Weitere Untersuchungen zur Darstellung, Biologie und Klinik des Hypophysenvorderlappenhormons (Prolan). Klin. Wschr. 1929/1.

— — —: Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. 1. Aufl. Berlin 1931 u. 2. Aufl. Springer, Wien, 1935.

Lebenslauf.

Am 21. April 1913 wurde ich in Würzburg als Sohn des Studienprofessors Georg Keller und seiner Ehefrau Carola, geb. Etlinger, geboren.

Ich besuchte 4 Jahre die Volksschule und anschließend 6 Jahre die Realschule in Memmingen, kam dann an die Oberrealschule nach Würzburg, an der ich 1932 die Reifeprüfung bestand. Im Sommersemester 1932 begann ich das Studium der Medizin an der Universität in Würzburg, legte nach dem 3. Semester das Vorphysikum, nach dem 6. Semester das Physikum ab und bestand, nachdem ich auch die klinischen Semester in Würzburg verbrachte, am 5. November 1937 das medizinische Staatsexamen. Anschließend war ich $5^1/_2$ Monate am Juliusspital und bin nun seit 21. April 1938 als Medizinalpraktikant an der Universitäts-Frauenklinik tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich vorstehende Arbeit selbständig durchgeführt und außer den angegebenen Quellen keine anderen Hilfsmittel benutzt habe.

Carl Christel Keller.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Universitätsprofessor Dr. Gauß für die Uebernahme des Referats, und Herrn Oberarzt Dr. Buschbeck für die Ueberlassung des Themas, sowie die jederzeit gewährte Unterstützung während der Abfassung der Arbeit meinen herzlichsten Dank zu sagen.